

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**CARLOS MAURICIO CORRÊA DOS SANTOS**

**IMPACTO DO TRATAMENTO COM AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS NA  
PREVALÊNCIA DE LESÃO VALVAR CARDÍACA EM PACIENTES COM  
PROLACTINOMAS**

**CURITIBA  
2010**

**CARLOS MAURICIO CORRÊA DOS SANTOS**

**IMPACTO DO TRATAMENTO COM AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS NA  
PREVALÊNCIA DE LESÃO VALVAR CARDÍACA EM PACIENTES COM  
PROLACTINOMAS**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. César Luiz Boguszewski

**CURITIBA  
2010**

Santos, Carlos Maurício Corrêa dos Santos

Impacto do tratamento com agonistas dopaminérgicos na prevalência de lesão valvar cardíaca em pacientes com prolactinomas / Carlos Mauricio Corrêa dos Santos. – Curitiba, 2010.

63 f.; il.; 30 cm.

Orientador: Prof. Dr. César Luiz Boguszewski

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

1. Bromocriptina. 2. Doenças das Valvas Cardíacas. 3. Prolactinoma.  
I. Boguszewski, César Luiz. II. Título.

NLM WG 100

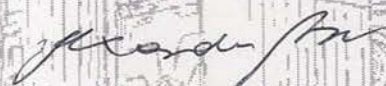


## PARECER

Aos dois dias do mês de agosto do ano de dois mil e dez, a banca examinadora constituída pelos Professores Dra. Luciana Ansaneli Naves, Dr. Alexandre Alessi e o orientador Dr. Cesar Luiz Boguszewski, exarou o presente parecer sobre a Dissertação elaborada por Carlos Mauricio Correa dos Santos, do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde- Mestrado da Universidade Federal do Paraná, intitulada: : **“IMPACTO DO TRATAMENTO COM AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS NA PREVALÊNCIA DE LESÃO VALVAR CARDÍACA EM PACIENTES COM PROLACTINOMAS”** A Banca Examinadora considerou que Carlos Mauricio Correa dos Santos apresentou trabalho adequado para **Dissertação** e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas, sendo recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de *Mestre em Medicina Interna* e a publicação da Dissertação em veículo de divulgação conveniente, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições.

Curitiba, 02 de agosto de 2010.

  
Dra. Luciana Ansaneli Naves

  
Dr. Alexandre Alessi

  
Dr. Cesar Luiz Boguszewski





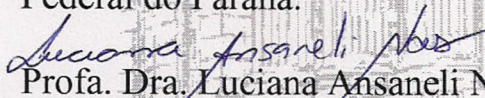
Ministério da Educação

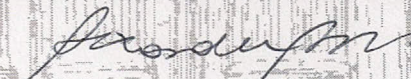
Universidade Federal do Paraná

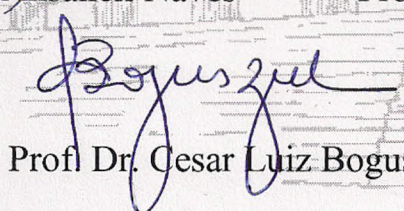
Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna - Mestrado

Ata da Reunião Extraordinária do Colegiado do  
Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna  
realizada nos termos da Resolução da UFPR - Resolução  
nº 62/03 - CEPE. - Capítulo IV.

Aos dois dias do mês de agosto do ano de dois mil e dez, às oito horas e trinta minutos, no auditório do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Paraná - UFPR, em ato publico, teve início a Avaliação de Dissertação para a conclusão do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde - Mestrado da Universidade Federal do Paraná, do aluno Carlos Mauricio Correa dos Santos, intitulada: **"IMPACTO DO TRATAMENTO COM AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS NA PREVALÊNCIA DE LESÃO VALVAR CARDÍACA EM PACIENTES COM PROLACTINOMAS"**. A sessão foi aberta pelo Coordenador do Programa Professor Dr. Lineu Cesar Werneck, que procedeu à apresentação dos componentes da banca examinadora e do aluno concluinte e delineou a condução dos trabalhos. A Banca Examinadora foi constituída pelos Professores Dra. Luciana Ansaneli Naves (UB-DF), Dr. Alexandre Alessi (UFPR-PR) e Dr. Cesar Luiz Boguszewski (UFPR- PR). O candidato dispôs de trinta minutos para apresentar o trabalho, seguindo-se a arguição pela Banca Examinadora, em que cada membro dispôs de trinta minutos para argüir, com igual tempo concedido ao aluno para defesa. Concluída a arguição, retirou-se a Banca Examinadora para consignação dos conceitos, com lavratura do Parecer Conjunto que considerou o trabalho aprovado, sem modificações substanciais na forma e conteúdo, e que foi indicado para publicação nos meios de divulgação científica depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições. E para que tudo constasse, na forma do que se legalmente institui foi a presente ata lavrada pela Sra Lúcia Lemiszka, secretária e vai assinada pelos componentes da Banca Examinadora para posterior homologação do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

  
Prof. Dra. Luciana Ansaneli Naves

  
Prof. Dr. Alexandre Alessi

  
Prof. Dr. Cesar Luiz Boguszewski



À minha amada esposa pela dedicação e eterna compreensão  
À minha mãe que sempre me motivou pelos caminhos da ciência  
Ao meu pai pelas lições de vida imprescindíveis

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus que é a razão do meu viver.

Ao Dr. Cesar Boguszewski pela orientação, motivação, compreensão e auxílio fazendo com que mesmo nas horas difíceis eu não esmorecesse.

Ao Dr. Admar Moraes de Souza pelos ensinamentos e disposição que foram fundamentais para que eu pudesse conhecer um pouco do mundo da ecocardiografia.

À Dra. Kelly Suga Sakamoto que foi uma companheira em todas as etapas, ajudando desde a elaboração até a coleta e digitação dos dados sendo fundamental para a realização deste trabalho.

À acadêmica Lillian Cássia Marini que auxiliou bastante na coleta e revisão dos dados, além do agendamento dos pacientes.

À Dra. Monalisa Azevedo que também desempenhou coleta de dados junto ao Serviço de Endocrinologia da Universidade de Brasília, que serviram para engrandecer este trabalho.

Ao Vitor Nascimento e ao Gledson Picharski pela orientação, paciência e ajuda com as análises estatísticas.

À Professora Nazilda Corrêa pela revisão semântica e ortográfica.

A todos os voluntários que participaram deste estudo, sujeitos de pesquisa, que com ânimo e carinho aceitaram participar deste trabalho.

Aos amigos que em todos os momentos se mantiveram solícitos em ajudar no que fosse necessário.

A todos os colegas e amigos do SEMPR, HC e da pós-graduação pelo carinho e apoio.

À Marisa Drews, Vera Dias, Alexandre Müller e vários outros amigos que me fortaleceram com suas orações.

## RESUMO

O uso de altas doses de agonistas dopaminérgicos derivados do ergot (ADDE) foi recentemente associado com maior prevalência de lesões valvares cardíacas em pacientes com Doença de Parkinson. Os ADDE são amplamente usados no tratamento dos prolactinomas, em doses muito menores do que as usadas na Doença de Parkinson, porém por tempo maior. O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de lesões valvares cardíacas em pacientes com prolactinomas tratados com ADDE. O modelo do estudo foi observacional, transversal, tipo caso-controle incluindo pacientes de dois Serviços de Endocrinologia do Brasil. O grupo de estudo cabergolina (CBG) consistiu de 51 pacientes (37 mulheres; idade  $42,3 \pm 13,5$  anos; 24 micro- e 27 macroprolactinomas), em tratamento com CBG por pelo menos um ano (duração  $37,8 \pm 21,3$  meses; dose cumulativa entre 16,0 e 1286,8 mg). O grupo bromocriptina (BRC) foi formado por 19 pacientes (14 mulheres; idade  $41,8 \pm 11,5$  anos; 5 micro- e 14 macroprolactinomas), em tratamento com BRC por pelo menos um ano (duração  $54,8 \pm 30,2$  meses; dose cumulativa entre 4687,5 e 23478,8 mg). O grupo controle foi formado por 59 indivíduos saudáveis pareados por idade, sexo, índice de massa corporal (IMC) e prevalência de hipertensão arterial sistêmica primária (HAS). Todos os participantes foram submetidos à ecocardiografia transtorácica, conforme recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia para graduação da regurgitação valvar como ausente (grau 0), discreta (grau 1), leve (grau 2), moderada (grau 3) ou grave (grau 4). Nessa série foi observado um aumento do risco para regurgitação mitral discreta (49,0% *versus* 27,1%;  $p=0,02$ ) e para regurgitação tricúspide discreta (45,1% *versus* 20,3%;  $p=0,0003$ ) e leve (7,8% *versus* 0%;  $p=0,0003$ ) no grupo CBG comparado com controles e um aumento do risco para regurgitação tricúspide discreta (73,7% *versus* 20,3%;  $p=0,0004$ ) no grupo BRC comparados com controles. A área da tenda mitral foi maior no grupo CBG do que nos grupos BRC ( $2,89 \text{ cm}^2$  *versus*  $1,69 \text{ cm}^2$ ;  $p=0,01$ ) e controle ( $2,89 \text{ cm}^2$  *versus*  $1,61 \text{ cm}^2$ ;  $p<0,0001$ ). O tempo de relaxamento isovolumétrico foi maior no grupos CBG e BRC em relação aos controles [CBG (91,2 ms *versus* 74,6 ms;  $p<0,0001$ ) e BRC (91,2 ms *versus* 74,6 ms;  $p=0,001$ )]. Em conclusão, o risco de regurgitação mitral e tricúspide discreta ou leve foi maior nos pacientes com prolactinomas tratados com ADDE, que podem interferir com a função diastólica, mas sem resultar em doença cardíaca clinicamente significativa.

Palavras-chave: Bromocriptina. Doenças das valvas cardíacas. Prolactinoma.



## ABSTRACT

The use of high doses of the ergot-derived dopamine agonist (EDDA) was recently associated with an increase risk of cardiac valvulopathy in patients with Parkinson's disease. Lower doses of EDDA than those used in Parkinson's disease are routinely used in the treatment of the prolactinomas, for longer periods of time. The aim of this study was to evaluate the prevalence of valvular heart disease in patients with prolactinoma treated with EDDA. An observational, cross-sectional, case-control study involved patients of two endocrinology services in Brazil. The cabergoline (CBG) group included 51 patients (37 female; age  $42.3 \pm 13.5$  years; 24 micro- and 27 macro-prolactinomas) who had been taking CBG for at least one year (duration  $37.8 \pm 21.3$  months; cumulative doses ranging from 16.0 to 1286.8 mg). The bromocriptine (BRC) group included 19 patients (14 female; age  $41.8 \pm 11.5$  years; 5 micro- and 14 macro-prolactinomas) who had been taking BRC for at least one year (duration  $54.8 \pm 30.2$  months; cumulative doses ranging from 4687.5 to 23478.8 mg). The control group included 59 healthy subjects matched for age, sex, body mass index and prevalence of systemic primary arterial hypertension. All subjects were submitted to a transthoracic echocardiography according to the American Society of Echocardiography recommendations to grade valvular regurgitation as absent (grade 0), trace (grade 1), mild (grade 2), moderate (grade 3) or severe (grade 4). Our results showed an increased risk for trace mitral regurgitation (49.0% *versus* 27.1%;  $p=0.02$ ), for trace tricuspid regurgitation (45.1% *versus* 20.3%;  $p=0.0003$ ) and mild tricuspid regurgitation (7.8% *versus* 0%;  $p=0.0003$ ) in the CBG group compared with controls, and an increased risk for trace tricuspid regurgitation (73.7% *versus* 20.3%;  $p=0.0004$ ) in the BRC group compared with controls. The mitral tenting area was higher in CBG group than BRC group ( $2.89 \text{ cm}^2$  *versus*  $1.69 \text{ cm}^2$ ;  $p=0.01$ ) and control group ( $2.89 \text{ cm}^2$  *versus*  $1.61 \text{ cm}^2$ ;  $p<0.0001$ ). The isovolumetric relaxation time was higher in CBG and BRC groups than control group [CBG (91.2 ms *versus* 74.6 ms;  $p<0.0001$ ) and BRC (91.2 ms *versus* 74.6 ms;  $p=0.001$ )]. In conclusion, patients with prolactinoma treated with CBG and BRC had a higher risk of trace or mild regurgitation of the tricuspid and mitral valve, and the drugs might interfere with diastolic function, but without a clinically significant heart disease.

Key words: Bromocriptine. Valvular heart disease. Prolactinoma

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 -	GRAU DE REGURGITAÇÃO MITRAL NOS PACIENTES DOS GRUPOS CABERGOLINA (CBG), BROMOCRIPTINA (BRC) E CONTROLE .....	23
FIGURA 2 -	GRAU DE REGURGITAÇÃO TRICÚSPIDE NOS PACIENTES DOS GRUPOS CABERGOLINA (CBG), BROMOCRIPTINA (BRC) E CONTROLE .....	24
FIGURA 3 -	GRAU DE REGURGITAÇÃO AÓRTICA NOS PACIENTES DOS GRUPOS CABERGOLINA (CBG), BROMOCRIPTINA (BRC) E CONTROLE .....	25
FIGURA 4 -	ÁREA DA TENDA MITRAL NOS PACIENTES DOS GRUPOS CABERGOLINA (CBG), BROMOCRIPTINA (BRC) E CONTROLE .....	26
FIGURA 5 -	TEMPO DE RELAXAMENTO ISOVOLUMÉTRICO NOS PACIENTES DOS GRUPOS CABERGOLINA (CBG), BROMOCRIPTINA (BRC) E CONTROLE .....	28
FIGURA 6 -	ÍNDICE DE TEI NOS PACIENTES DOS GRUPOS CABERGOLINA (CBG), BROMOCRIPTINA (BRC) E CONTROLE .....	29

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	CAUSAS DE HIPERPROLACTINEMIA .....	07
TABELA 2 -	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES DOS GRUPOS CABERGOLINA (CBG), BROMOCRIPTINA (BRC) E CONTROLE .....	21
TABELA 3 -	MEDIDAS ECOCARDIOGRÁFICAS NOS PACIENTES DOS GRUPOS CABERGOLINA (CBG), BROMOCRIPTINA (BRC) E CONTROLE .....	22
TABELA 4 -	ALTERAÇÕES VALVARES NOS PACIENTES DOS GRUPOS CABERGOLINA (CBG), BROMOCRIPTINA (BRC) E CONTROLE .....	25
TABELA 5 -	FUNÇÃO DIASTÓLICA NOS PACIENTES DOS GRUPOS CABERGOLINA (CBG), BROMOCRIPTINA (BRC) E CONTROLE .....	27
TABELA 6 -	ÍNDICE DE TEI NOS PACIENTES DOS GRUPOS CABERGOLINA (CBG), BROMOCRIPTINA (BRC) E CONTROLE .....	28
TABELA 7 -	CABERGOLINA E DOENÇA VALVAR CARDÍACA EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON OU PROLACTINOMA .....	31



## LISTA DE SIGLAS

AD	- Agonistas dopaminérgicos
AE	- Átrio esquerdo
ADDE	- Agonistas dopaminérgicos derivados do ergot
BRC	- Bromocriptina
CBG	- Cabergolina
D1	- Receptor dopaminérgico tipo 1
D2	- Receptor dopaminérgico tipo 2
D3	- Receptor dopaminérgico tipo 3
D4	- Receptor dopaminérgico tipo 4
D5	- Receptor dopaminérgico tipo 5
DDPVE	- Dimensão diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo
DDVD	- Dimensão diastólica do ventrículo direito
DDVE	- Dimensão diastólica final do ventrículo esquerdo
DHH	- Doenças hipotálamo-hipofisárias
DSVE	- Dimensão sistólica do ventrículo esquerdo
DVC	- Doença valvar cardíaca
EDDA	- <i>Ergot-derived dopamine agonist</i>
EDSV	- Espessura diastólica do septo ventricular
FDA	- <i>Food and Drug Administration</i>
GABA	- Ácido gama-aminobutírico
GH	- Hormônio do crescimento
GnRH	- Hormônio liberador de gonadotrofinas
H2	- Receptor de histamina tipo 2
HAS	- Hipertensão arterial sistêmica primária
kDa	- Kilodaltons
IMC	- Índice de massa corporal
IMVE	- Índice de massa do ventrículo esquerdo
Jak 2	- <i>Janus quinase tipo 2</i>
MAO	- Monoamino oxidase
MAP	- Proteína mitógeno ativada
MVE	- Massa do ventrículo esquerdo

NA	- Não aplicável
NS	- Não significativa
PIF	- Fatores inibitórios de prolactina
PRF	- Fatores estimulatórios de prolactina
PRL	- Prolactina
PrRP	- Peptídeo hipotalâmico liberador de prolactina
RNM	- Ressonância nuclear magnética
SEMPR	- Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
SPSS	- <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
Src	- Coativadores de receptores esteroidais
STAT	- Transdutor de sinal e ativador da transcrição
TCI	- Tempo de contração isovolumétrica
TD	- Tempo de desaceleração
TE	- Tempo de ejeção
TRH	- Hormônio liberador da tirotropina
TRIV	- Tempo de relaxamento isovolumétrico
TSH	- Hormônio estimulante da tireóide
VE	- Ventrículo esquerdo
VIP	- Peptídeo intestinal vasoativo

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	01
<b>2 OBJETIVOS</b>	03
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA</b>	04
3.1 PROLACTINA	04
3.2 REGULAÇÃO DA SECREÇÃO DE PROLACTINA	05
3.3 HIPERPROLACTINEMIA	06
3.4 PROLACTINOMAS	06
3.5 TRATAMENTO DOS PROLACTINOMAS	08
3.6 AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS	10
3.6.1 Farmacologia	10
3.6.2 Aplicações Terapêuticas	11
3.7 ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORÁCICA	12
3.8 DOENÇA VALVAR CARDÍACA (DVC)	12
3.8.1 Doença de Parkinson	13
<b>4 MATERIAS E MÉTODOS</b>	15
4.1 CASUÍSTICA	15
4.2 PROTOCOLO DO ESTUDO	16
4.3 ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORÁCICA	16
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	18
<b>5 RESULTADOS</b>	20
5.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	20
5.2 PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS	21
5.2.1 Medidas Ecocardiográficas	21
5.2.2 Alterações Valvares	22
5.2.2.1 Regurgitação valvar	22
5.2.2.2 Morfologia valvar	26
5.2.2.3 Área da Tenda mitral	26
5.2.3 Função Diastólica	27
5.2.4 Índice de Tei	28
<b>6 DISCUSSÃO</b>	30
<b>7 CONCLUSÕES</b>	36
<b>REFERENCIAS</b>	37
<b>ANEXOS</b>	46
<b>ANEXO 1 – CARTA DA COMISSÃO DE ÉTICA</b>	46
<b>ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b>	47
<b>ANEXO 3 – FICHA DE COLETA DE DADOS PARA PACIENTES DO ESTUDO</b>	50
<b>ANEXO 4 – FICHA DE COLETA DE DADOS PARA CONTROLES</b>	51
<b>ANEXO 5 – FICHA DE AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA</b>	52



## 1 INTRODUÇÃO

Os agonistas dopaminérgicos (AD) são substâncias usadas com sucesso no tratamento de doenças hipotálamo-hipofisárias (DHH), principalmente prolactinomas, há pelo menos 30 anos (ARON et al, 2004). Os AD podem ser classificados em não derivados ou derivados do ergot (ADDE), sendo que no Brasil os ADDE utilizados na terapêutica clínica são a bromocriptina (BRC) e a cabergolina (CBG). A pergolida e a quinagolida, esta última um AD não derivado do ergot, não são utilizadas no nosso país no tratamento dos prolactinomas.

Nos últimos anos, vários estudos e relatos de caso demonstraram um aumento no risco de doença valvar cardíaca (DVC) em pacientes com Doença de Parkinson em tratamento com doses elevadas de ADDE. Em 2003, Flowers e colaboradores fizeram um registro no *Food and Drug Administration* (FDA) - a agência americana responsável, entre outras coisas, pelo controle de medicamentos - sobre a associação da pergolida, um ADDE, com DVC. No mesmo ano, Van Camp e colaboradores (2003) relataram 2 casos de insuficiência cardíaca grave, devido a doença valvar restritiva, em pacientes usando 5 mg diários de pergolida. No ano seguinte, os mesmos autores publicaram um estudo realizado com 78 pacientes portadores de Doença de Parkinson em uso de pergolida comparando com 18 portadores de Doença de Parkinson que nunca tinham feito uso da droga, relatando que a DVC restritiva não era um evento raro neste grupo de pacientes (VAN CAMP et al, 2004). Naquele ano, o trabalho de Baseman e colaboradores (2004) encontrou uma prevalência de 8% de DVC em portadores de Doença de Parkinson usuários de pergolida, sendo a regurgitação tricúspide o achado mais freqüente na ecocardiografia. Outros casos de DVC foram relatados em portadores de Doença de Parkinson em tratamento com CBG (HORVATH et al, 2004; PINERO; MARCOS-ALBERCA; FORTES, 2005).

Mais recentemente, um estudo caso-controle utilizando banco de dados do Reino Unido, que selecionou 11.417 pacientes usuários de BRC e CBG (entre outros anti-parkinsonianos), conseguiu demonstrar uma associação entre o uso de CBG e aumento de casos novos de regurgitação valvar, principalmente quando eram utilizadas doses superiores a 3 mg diários por um tempo maior que 6 meses, associação essa não observada em usuários de BRC (SCHADE et al, 2007).

No mesmo período, uma série com 155 pacientes com Doença de Parkinson encontrou uma prevalência aumentada de DVC associada com o uso de CBG (ZANETTINNI et al, 2007). Neste estudo, as doses empregadas de CBG foram de  $3,6 \pm 2,1$  mg por dia, com doses cumulativas de  $2820 \pm 2513$  mg, muito superiores aquelas utilizadas no tratamento dos prolactinomas, que habitualmente são menores que 3 mg por semana. Entretanto, muitos pacientes com prolactinomas podem necessitar do tratamento com CBG por longos períodos de tempo e isto poderia aumentar o risco de DVC mesmo na vigência de doses menores.

Desta maneira, este estudo foi desenhado com o objetivo de investigar a prevalência de DVC clínica e ecocardiográfica nos pacientes em uso de BRC ou CBG para tratamento de prolactinomas, acompanhados no Ambulatório de Neuroendocrinologia do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (SEMPR) e no Ambulatório de Neuroendocrinologia da Universidade de Brasília.

## **2 OBJETIVOS**

2.1 Determinar a prevalência de lesões valvares cardíacas nos pacientes com prolactinomas em tratamento com CBG ou BRC

2.2 Relacionar as alterações ecocardiográficas com a dose e o tempo de uso de CBG e de BRC.



### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 PROLACTINA

No final da década de 20 e início da década de 30, vários grupos observaram que extratos de hipófise eram capazes de induzir secreção de leite, e posteriormente, conseguiram isolar uma substância até então desconhecida, que foi denominada prolactina (PRL) (RIDDLE; BATES; DYKSHORN, 1932).

A PRL é um hormônio protéico produzido e secretado pelos lactotrófos da hipófise anterior, mas também pelo sistema nervoso central, sistema imune, útero, placenta e glândulas mamárias (MANCINI; CASANUEVA; GIUSTINA, 2008).

A principal forma de PRL encontrada na hipófise e na circulação tem peso molecular de 23 kDa, embora várias isoformas moleculares possam ser encontradas na circulação em proporções variáveis (HORSEMAN; YU-LEE, 1994; SINHA, 1995; FREEMAN et al, 2000). Além disso, a PRL pode também associar-se formando dímeros ou oligômeros de alto peso molecular, conhecidos como *big* ou *big-big* PRL, ou se ligar a imunoglobulinas na circulação dando origem a uma molécula de alto peso molecular denominada macroprolactina, que pode ter relevância clínica especialmente em pessoas assintomáticas com hiperprolactinemia (VIEIRA, 2002).

A PRL é secretada de maneira pulsátil, com flutuação circadiana, sendo que os níveis mais elevados são observados durante o sono e os mais baixos no final da manhã (MELMED; KLEINBERG, 2008). Ela utiliza dois sítios para ligação com seu receptor – que pertence a família de receptores transmembrana das citoquinas –, e uma vez formado o complexo hormônio-receptor, ocorre ativação da tirosina quinase Jak 2 (*Janus kinase* tipo 2), e consequente fosforilação dos resíduos de tirosina, criando um sítio de ancoragem para STAT 1 (transdutor de sinal e ativador da transcrição). Outras vias intracelulares incluem ativação da MAP (proteína mitógeno ativada) e das Src (Coativadores de receptores esteroidais) quinases (FREEMAN et al, 2000).

### 3.2 REGULAÇÃO DA SECREÇÃO DE PROLACTINA

A secreção de PRL pode ser regulada por outras células hipofisárias, num modelo de controle parácrino, como também de forma autócrina pelo próprio lactotrófo, através da liberação diversos fatores locais que interagem entre si. A própria PRL exerce *feedback* negativo para controle de sua liberação, aumentando a atividade da tirosina hidroxilase nos neurônios hipotalâmicos tuberoinfundibulares (FREEMAN et al, 2000). Porém a principal regulação se processa através do hipotálamo, que em resposta a determinados estímulos fisiológicos (como sucção mamária, estresse e aumento dos níveis de esteróides ovarianos), elabora fatores estimulatórios de PRL (PRF) e fatores inibitórios de PRL (PIF) (FREEMAN et al, 2000).

Os lactotrofos têm espontaneamente uma alta atividade secretória, por isso o tônus hipotalâmico é predominantemente inibitório (NEILL, 1980). A dopamina é o mais importante PIF, produzida pelas células tuberoinfundibulares e pelo sistema dopaminérgico túbero-hipofisário-hipotalâmico, ela atinge a hipófise anterior através do sistema porta hipotalâmico-hipofisário que passa pela haste hipofisária, e atua via receptores dopaminérgicos tipo 2 (D2), presentes na membrana dos lactotrófos, inibindo a adenilatociclase, com isso determinando redução na síntese e secreção de PRL (MELMED; KLEINBERG, 2008). Além da dopamina, outros fatores podem atuar como PIF, dos quais se destacam o GABA (ácido gama-aminobutírico), a somatostatina, a calcitonina e o peptídeo natriurético atrial, além de vários neurotransmissores, como serotonina, norepinefrina, histamina, galanina, óxido nítrico e opióides endógenos (MANCINI; CASANUEVA; GIUSTINA, 2008; MELMED; KLEINBERG, 2008).

Os PRF, como TRH (hormônio liberador da tirotropina), VIP (peptídeo intestinal vasoativo), peptídeo hipotalâmico liberador de PRL (PrRP), galanina, oxitocina, serotonina, GnRH (hormônio liberador de gonadotrofinas), opióides endógenos, vasopressina, substância P, neurotensina, angiotensina e calcitonina, desempenham um papel fisiológico secundário no controle da secreção de PRL, com importância somente em situações patológicas e nas hiperprolactinemias causadas por medicamentos (MANCINI; CASANUEVA; GIUSTINA, 2008; MELMED; KLEINBERG, 2008).

### 3.3 HIPERPROLACTINEMIA

A hiperprolactinemia é a alteração mais comum do eixo hipotalâmico-hipofisário, com prevalência estimada de 0,4% na população adulta. Entretanto, esses valores podem ser muito maiores em situações clínicas específicas, com a prevalência variando entre 10 a 25% em mulheres com oligo ou amenorréia, subindo para 30% quando galactorréia ou infertilidade estão presentes, e atingindo valores próximos de 75% quando há associação de amenorréia com galactorréia (CICCARELLI; DALY; BECKERS, 2005; BEVAN, 2002).

As causas de hiperprolactinemia podem ser divididas em fisiológicas, farmacológicas, laboratoriais e patológicas, sendo essas decorrentes de doenças sistêmicas ou DHH (Tabela 1).

### 3.4 PROLACTINOMAS

Os prolactinomas são a principal causa de hiperprolactinemia patológica, e os mais comuns entre todos os adenomas hipofisários, correspondendo a 40% dos casos. Dados mais antigos apontavam para uma prevalência estimada de 100 casos por milhão de habitantes (SCHLECHTE, 2003), porém um estudo mais recente de busca ativa na população, realizado na região de Liege na Bélgica, encontrou uma prevalência muito maior, em torno de 775 casos por milhão de habitantes (DALY et al, 2006). A prevalência varia com a idade e o sexo, ocorrendo mais freqüentemente em mulheres entre 20 e 50 anos numa proporção de 10:1 em relação aos homens, possivelmente pela apresentação clínica mais evidente no sexo feminino (MINDERMAN; WILSON, 1994; COLAO et al, 2003).

De modo geral, a abordagem diagnóstica no paciente sintomático com hiperprolactinemia consiste da exclusão de causas fisiológicas e farmacológicas, bem como de doenças sistêmicas que possam ocasionar elevação dos níveis de PRL. O excesso de PRL determina inibição do eixo gonadotrófico, resultando em hipogonadismo que se manifesta por amenorréia, galactorréia, infertilidade e disfunções sexuais em mulheres, e impotência e diminuição da libido em homens. Nas hiperprolactinemias tumorais, a apresentação clínica pode ser por sintomas de efeito massa, incluindo cefaléia, alterações de campo visual e hipopituitarismo (COLAO, 2009).

TABELA 1 – CAUSAS DE HIPERPROLACTINEMIA

Fisiológicas <sup>a</sup>	Laboratoriais <sup>c</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Gestação;</li> <li>❖ Amamentação;</li> <li>❖ Estresse;</li> <li>❖ Exercício;</li> <li>❖ Coito;</li> <li>❖ Manipulação da mama;</li> <li>❖ Sono.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Macroprolactinemia.</li> </ul>
Farmacológicas <sup>b</sup>	Patológicas <sup>c</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Neurolépticos: fenotiazinas (clorpromazina, flufenazina, butaperazina, tietilperazina, promazina), butirofenonas (haloperidol), risperidona, tiotixeno e paliperidona;</li> <li>❖ Antidepressivos: tricíclicos, sulpride, inibidores da MAO (monoamino oxidase) e inibidores seletivos da recaptação da serotonina (fluoxetina, paroxetina, sertralina, fenfluramina, etc);</li> <li>❖ Anticonvulsivantes: Fenitoína;</li> <li>❖ Ansiolíticos: alprazolam e buspirona;</li> <li>❖ Medicamentos anti-hipertensivos: verapamil, metildopa e reserpina;</li> <li>❖ Medicamentos gastro-intestinais: metoclopramida, domperidona e bloqueadores H2 (receptor de histamina do tipo 2);</li> <li>❖ Narcóticos: heroína, apomorfina, morfina, cocaína e análogos da encefalina;</li> <li>❖ Terapia com estrogênio;</li> <li>❖ Metais pesados: manganês, cádmio, urânio, arsênico, bário, mercúrio orgânico e chumbo;</li> <li>❖ Hervas medicinais: <i>Echinacea purpúrea</i>, <i>Hypericum perforatum</i>, <i>Purariae isoflavone</i>, <i>Cimicifuga racemosa</i> e <i>Acácia nilótica ssp adansonii</i>;</li> <li>❖ Outras: inibidores de protease, isoniazida, anfetamina, ácido valpróico, anestésicos, arginina, tioxantenos, metadona, fisostigmina, maconha, etc.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Doenças hipotalâmicas: tumores (craniofaringioma, germinoma, metástases, glioma, hamartomas, disgerminomas, etc), doenças infiltrativas (sarcoidose, tuberculose, granulomatose de células de Langerhans, etc), alterações vasculares, pseudotumor cerebral, granuloma eosinofílico e radioterapia craniana;</li> <li>❖ Doenças hipofisárias: prolactinomas, pseudoprolactinomas (adenomas clinicamente não-funcionantes, somatotropinomas, TSHomas, etc), adenomas mistos secretores GH/PRL e TSH/PRL, Doença de Cushing, síndrome de Nelson, metástases, síndrome da sela vazia e hipofisite;</li> <li>❖ Alterações da haste hipofisária: haste, secção cirúrgica e traumatismo craniano;</li> <li>❖ Doenças sistêmicas: hipotireoidismo primário, doença de Addison, síndrome dos ovários policísticos, cirrose, insuficiência renal crônica, lúpus eritematoso sistêmico, pseudocirose e anorexia nervosa;</li> <li>❖ Causas neurogênicas: lesões irritativas da parede torácica (herpes zoster, toracotomia, mastectomia, queimadura, <i>piercing</i> de mamilo, prótese mamária, etc) e lesões do cordão medular (ependimoma cervical, siringomielia, tumores extrínsecos e <i>tabes dorsalis</i>);</li> <li>❖ Tumores produtores ectópicos de prolactina: gonodblastoma, teratoma ovariano, carcinoma broncogênico, hipernefoma e etc;</li> <li>❖ Síndromes genéticas: Neoplasia endócrina múltipla, complexo de Carney e síndrome de McCune-Albright;</li> <li>❖ Secundária a crise convulsiva.</li> </ul>

<sup>a</sup> Adaptado de MOLITCH, 2001<sup>b</sup> Adaptado de MOLITCH, 2005, 2008; TORRE; FALORNI, 2007<sup>c</sup> Adaptado de VILAR; NAVES; GADELHA; 2009; MANCINI; CASANUEVA; GIUSTINA, 2008; MELMED; KLEINBERG, 2008

Todos os pacientes devem ser avaliados através de história clínica detalhada (principalmente no que concerne ao uso de medicamentos), exame físico, teste de gravidez, rotina bioquímica para função renal e hepática e dosagem de TSH (CASANUEVA et al, 2006).

O exame de imagem, preferencialmente ressonância nuclear magnética (RNM) de hipófise, é o próximo passo na investigação, sendo que nas mulheres cerca de 2/3 dos tumores ao diagnóstico serão microprolactinomas, enquanto que nos homens 2/3 serão macroprolactinomas (COLAO, 2009). Nos casos de macroprolactinomas com valores de PRL que não ultrapassam 200 ng/ml, é importante o diagnóstico diferencial entre prolactinomas com “efeito gancho” na dosagem de prolactina e pseudo-prolactinomas causando elevação da PRL sérica por compressão da haste hipofisária (VILAR; NAVES; GADELHA, 2003). Este diagnóstico diferencial pode ser estabelecido por dosagens de PRL em amostras diluídas do sangue do paciente. O diagnóstico de hiperprolactinemia idiopática é estabelecido, em geral, quando o exame de imagem é negativo, lembrando que uma proporção significativa destes casos se referem a microadenomas muito pequenos que não são visualizados na RNM de hipófise (COLAO, 2009).

Uma vez estabelecido o diagnóstico, há uma parcela de pacientes com microprolactinomas que podem não necessitar de tratamento, incluindo mulheres mantendo ciclos ovulatórios, sem problemas de fertilidade e com galactorréia que não as perturba, mulheres assintomáticas na menopausa, e homens assintomáticos. O fundamento para não tratar estes casos é que a história natural demonstra que somente ao redor de 7% dos microprolactinomas aumentam de tamanho ao longo do tempo (MARCH et al, 1981; WEISS et al, 1983; SCHLECHTE et al, 1989). Por outro lado, microprolactinomas sintomáticos e todos os macroprolactinomas devem ser tratados (COLAO, 2009).

### 3.5 TRATAMENTO DOS PROLACTINOMAS

Os objetivos primários do tratamento são a completa restauração da função sexual e gonadal com preservação da função hipofisária, a normalização dos níveis de PRL e a redução completa ou ao menos parcial do tumor. As opções terapêuticas



para os prolactinomas incluem uso dos AD, cirurgia e radioterapia (GILLIAM et al, 2006).

Desde a introdução dos AD, a cirurgia passou a ser uma opção secundária no tratamento dos prolactinomas, sendo que atualmente as principais indicações são apoplexia hipofisária, fístula liquórica, macroadenoma em pacientes com doença psiquiátrica, falência no tratamento medicamentoso (inadequada redução da PRL com altas doses de AD ou aumento tumoral), e aumento tumoral associado com déficits neurológicos ou oftalmológicos (COLAO, 2009; KLIBANSKY, 2010). Como em qualquer cirurgia hipofisária, os resultados cirúrgicos dependem da experiência do cirurgião e do tamanho do tumor. Revisando dados de 50 séries publicadas, Gillam e colaboradores (2006) encontraram uma taxa de cura de 74,7% em microprolactinomas e de 33,9% em macroprolactinomas e as taxas de recorrência foram de 18,2% para os microprolactinomas e de 22,8% para os macroprolactinomas. As complicações cirúrgicas são pouco frequentes com taxa de mortalidade e morbidade de 0,6% e 3,4% para microprolactinomas e de 0,9% e 6,5% para macroprolactinomas, respectivamente (SUDHAKAR; RAY; VAFIDIS, 2004).

A disponibilidade de tratamentos altamente efetivos como o medicamentoso ou o cirúrgico para a maioria dos prolactinomas têm relegado a radioterapia a um papel adjuvante no tratamento, sendo empregada nos casos de falência do tratamento medicamentoso e cirúrgico em tumores muito invasivos e nos raros casos de prolactinomas malignos (GILLIAM et al, 2006). A taxa de normalização da PRL com o uso primário ou como adjuvante, após longo período de latência, está em torno de 34% com a radioterapia convencional e em torno de 31% com a estereotáxica em dose única (TSAGARAKIS et al, 1991; KUO et al, 2004). Os principais efeitos adversos associados à radioterapia são hipopituitarismo, dano no nervo óptico, disfunção neurológica e aumento do risco para acidente vascular cerebral e tumores cerebrais secundários (GILLIAM et al, 2006).

## 3.6 AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

### 3.6.1 Farmacologia

Os AD compreendem um grupo de alcalóides que são predominantemente encontrados em várias espécies do ascomiceto *Claviceps*. Os alcalóides do ergot são derivados do esqueleto ergolino tetracíclico e podem ser divididos em 2 grupos: os derivados do ácido lisérgico, como os amino alcalóides (ergonovina) e as ergopeptinas (ergotamina e ergocristina), e os alcalóides clavinos, que contêm um metil ou um hidroximetil na posição 8, como a BRC, a CBG e a pergolida (MANTEGANI; BRAMBILLA; VARASI, 1999).

As octahidrobenzilquinolinas são um grupo de não derivados do ergot que atuam como AD com especificidade pelo receptor D2, sendo o mais conhecido a quinagolida (GAILLARD; BROWNELL, 1988).

Classicamente, os receptores da dopamina têm sido divididos em D1, quando estimulam a atividade da adenilato ciclase, e em D2, quando inibem esta enzima. Além disso, três outros receptores são conhecidos (D3, D4 e D5) com menor atividade na secreção de PRL (VALLAR; MELDOLESI, 1989).

A inibição da secreção de prolactina é mediada pelos receptores D2 expressos em lactotrófos normais e tumorais. O receptor D2 pertence à família dos receptores acoplados a proteína G, que se caracterizam por apresentarem uma cadeia polipeptídica única com sete domínios hidrofóbicos transmembrana (ENJALBERT; BOCKAERT, 1983).

A estimulação do receptor D2 pela dopamina reduz a atividade da adenilato ciclase, diminuindo a geração de AMPc, que é uma etapa determinante para liberação de PRL pelo lactotrófo (SPADA et al, 1983).

Existem duas isoformas do receptor D2, denominadas curta e longa, que diferem entre si pela presença ou ausência de 29 aminoácidos na terceira alça transmembrana citoplasmática (GILLIAM et al, 2006). Esta diferença constitucional também determina uma diferença funcional fazendo com que a isoforma curta ative mais efetivamente a adenilato ciclase do que a isoforma longa (SENOGLES et al, 2004).

Os AD reduzem o tamanho dos prolactinomas por provocar redução do volume celular (via inibição precoce dos mecanismos secretórios e uma inibição

tardia da transcrição gênica e secreção de PRL), além de causar fibrose perivascular e necrose celular parcial (BEVAN et al, 1992). Recentemente foi descoberto que os AD induzem apoptose através de vias distintas e independentes que convergem com ativação do efetor terminal caspase 3 (ROWTHER et al, 2010).

### 3.6.2 Aplicações Terapêuticas

A partir de meados da década de 70, foram publicados estudos comprovando a eficácia clínica do uso da BRC em portadores de Parkinsonismo, e posteriormente, em portadores de tumores hipofisários (CALNE et al, 1974; CHILD et al, 1975). Os ensaios clínicos com a CBG, por sua vez, foram publicados somente em meados da década de 80, sendo descobertas atividades antitumorais e ação redutora dos níveis de PRL (ZACCHEO, 1985; FERRARI et al, 1986).

Os ADDE são ou foram utilizados na prática clínica em diversas situações como hemorragia pós-parto, enxaqueca, cefaléias vasculares, hipotensão ortostática, doença de Parkinson, síndrome das pernas inquietas e prolactinomas (GILLAM et al, 2006).

Tanto a BRC quanto a CBG são drogas bastante efetivas em reduzir os níveis de PRL e determinar redução tumoral. A taxa de normalização bioquímica oscila entre 70 a 80% para a BRC e entre 85 a 100% para a CBG. Já a taxa de redução tumoral é bem variável podendo chegar a 75% com a BRC e a 92% com a CBG (PARTINGTON et al, 1994; CALLE-RODRIGUE et al, 1998; VANCE; THORNER, 1987; VERHELST et al, 1999). Resistência tumoral a estes medicamentos são pouco freqüentes ocorrendo em 24% dos casos com a BRC e em 11% dos casos com a CBG (MOLITCH, 2003). Sendo que existe alguns fatores envolvidos na resistência como a expressão de receptores, além de mutações na proteína AIP que se associam com idade mais jovem (JAFFRAIN-REA et al, 2009).

Os efeitos colaterais, por sua vez, são mais freqüentes com a BRC, atingindo até 80% dos casos, mas somente 5 a 10% dos pacientes mostram-se intolerantes a ponto de necessitar interrupção do tratamento. Com a CBG, a freqüência de efeitos colaterais oscila em torno de 13%, sendo que intolerância a ponto de necessitar interrupção do tratamento ocorre em 4% dos usuários (COLAO et al, 2002; VANCE; THORNER, 1987). Os efeitos colaterais mais prevalentes são náuseas (50%),

cefaléia (29%), tonturas (26%) e fadiga (18%), enquanto congestão nasal, hipotensão postural, constipação, dor abdominal e espasmo digital induzido pelo frio ocorrem com menor frequência. Raramente pode ocorrer depressão, psicose, rinoliquorréia e herniação do quiasma óptico (COLAO et al, 2002; VANCE; THORNER, 1987). Recentemente, uma nova preocupação surgiu com um risco aumentado de DVC associado com o uso de ADDE.

### 3.7 ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORÁCICA

A ecocardiografia é um método não invasivo de avaliação cardiológica que se baseia na utilização das reflexões dos feixes de ultra-som. Surgiu na prática clínica a partir da segunda metade dos anos 60 e, consegue estabelecer diagnóstico e quantificação das doenças cardíacas (HAERTEL, 1995; ORTIZ et al, 1979).

Com ela podem ser realizados estudos unidimensional (modo M), bidimensional e Doppler que, combinados conseguem fornecer informações quanto as dimensões internas das câmaras, volumes ventriculares, perfis de fluxos intracavitários e de grandes vasos (HAERTEL, 1995).

É considerado o método mais sensível e específico no estudo da anatomia e função das valvas cardíacas, por este motivo torna-se o método ideal para avaliação dos efeitos do uso dos AD, uma vez que, as possíveis alterações predominam nessa região (LIMA et al, 1995).

### 3.8 DOENÇA VALVAR CARDÍACA (DVC)

Na população normal, a prevalência de regurgitação valvar, é bem variada dependendo do desenho do estudo. No estudo de Framingham, que envolveu 1696 homens e 1893 mulheres e que considerou regurgitação a partir do grau leve, foram encontradas prevalências de regurgitação mitral de 19% para ambos os sexos, de regurgitação tricúspide de 14,8% para os homens e 18,4% para as mulheres e de regurgitação aórtica de 13% para os homens e 8,5% para as mulheres (SINGH et al, 1999).

Rothman e colaboradores (2000), estudando o dano valvar induzido pelos ADDE, propuseram um mecanismo que envolve o sistema serotoninérgico. Este mecanismo envolveria vias de ativação dos receptores 5-HT<sub>2B</sub>, uma vez que os ADDE têm alta afinidade de ligação a estes receptores atuando como agonistas totais ou parciais. Estes mesmos receptores estão expressos em valvas cardíacas determinando mitogênese local, sugerindo que a ativação pelos ADDE poderia determinar proliferação de fibroblastos no local.

### 3.8.1 Doença de Parkinson

Os primeiros estudos que sugeriram uma relação causal entre o uso de ADDE e DVC ocorreram com a pergolida e datam do final da década de 90 (FLOWERS et al, 2003). Serratrice e colaboradores (2002) foram os primeiros a enfatizarem uma possível associação entre BRC e DVC. Posteriormente, Horvath e colaboradores (2004) relataram também uma associação entre CBG e DVC. A partir de então foram sendo realizados diversos estudos com o intuito de investigar essas associações.

Em 2006, Peralta e colaboradores desenvolveram um estudo transversal em portadores de doença de Parkinson, que faziam uso de diferentes anti-parkinsonianos, no qual detectaram prevalência aumentada de regurgitação valvar de graus 2 e 3 nos pacientes em uso de pergolida e CBG, cuja dose cumulativa média foi de 5254 mg e 2579 mg, respectivamente.

Estudo caso-controle realizado em população japonesa também observou maior prevalência de regurgitação valvar aórtica, mitral e tricúspide em usuários de CBG com média diária de 3,8 mg (YAMAMOTO et al, 2006).

Em alguns casos, doses cumulativas mais elevadas de CBG (média 6677 mg e máximo de 18.038 mg) determinaram alterações fibróticas valvares e aumento da prevalência de regurgitação valvar (JUNGHANNS et al, 2007).

Um estudo prospectivo de Zanettini e colaboradores (2007) investigou alterações estruturais em pacientes que fizeram uso de pergolida e CBG. Os autores observaram alterações fibróticas nos folhetos valvares e no aparelho subvalvar, causando espessamento, retração e endurecimento das valvas cardíacas, resultando em coaptação incompleta e regurgitação valvar. Neste estudo a dose média de CBG foi de 3,6 mg por dia durante um período de médio de 24 meses.

Uma coorte, envolvendo 11.417 pacientes do Reino Unido portadores de doença de Parkinson, confirmou achados anteriores de prevalência elevada de regurgitação valvar em usuários de pergolida e CBG (SCHADE et al, 2007).

Em 2007, foi publicada também uma meta-análise sobre anormalidades valvares encontradas em pacientes com doença de Parkinson tratados com ADDE, evidenciando que a DVC ocorre tanto em usuários de pergolida, quanto em usuários de CBG, embora alterações graves tenham ocorrido em menos de 1% dessa população (SIMONIS et al, 2007).

A partir de então foram publicados outros estudos e revisões corroborando que na doença de Parkinson o uso de ADDE se associa com risco aumentado de lesões valvares e que os AD não derivados do ergot parecem seguros para utilização em doença de Parkinson (STEIGER et al 2009).

A BRC por sua vez, foi objeto de um estudo desenvolvido por Tan e colaboradores (2009) com 93 pacientes portadores de doença de Parkinson, dos quais 72 fizeram uso de BRC com doses cumulativas médias de 20.053 mg por período médio de 43,6 meses, no qual foi observado aumento do desenvolvimento de regurgitações leve e moderadas, proporcional ao quartil de dose cumulativa.



## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 CASUÍSTICA

Neste estudo tipo caso-controle, observacional e transversal foram avaliados 93 pacientes com diagnóstico clínico, laboratorial e radiológico de prolactinoma, em acompanhamento nos ambulatório de Neuroendocrinologia do SEMPR (Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná) (n=71) e do Serviço de Endocrinologia da Universidade de Brasília (n=22) no período de março de 2007 a julho de 2009.

Os critérios de inclusão foram: idade maior que 18 anos; diagnóstico de prolactinoma; uso de algum ADDE (BRC e CBG) no mínimo por um ano. Foram excluídos os pacientes com história de DVC; usuários de agentes anorexígenos ou serotoninérgicos; pacientes que apresentaram alterações na ecocardiografia incompatíveis com o uso das drogas do estudo tais como: calcificação valvar, regurgitação valvar associado com dilatação anular ou excessiva mobilidade do folheto valvar e regurgitação mitral associada com alteração de motilidade da parede ventricular esquerda ou dilatação ventricular esquerda.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (anexo 1). Todos os pacientes que optaram por participar assinaram termo de consentimento livre e esclarecido após serem informados detalhadamente de todas as etapas do estudo (anexo 2).

Dos 93 pacientes inicialmente selecionados, 23 foram excluídos; dos quais 22 por não terem realizado ecocardiografia transtorácica e 1 por não apresentar tempo de uso de ADDE superior a 12 meses. Assim sendo, 70 pacientes participaram do estudo, sendo alocados em 2 grupos:

- Grupo Cabergolina (CBG): total de 51 pacientes que fizeram uso de cabergolina por um período superior a 12 meses.
- Grupo Bromocriptina (BRC): total 19 pacientes que nunca utilizaram CBG para o tratamento ou a utilizou por período inferior a 12 meses, e que usaram BRC por um período superior a 12 meses.

Foram ainda incluídos no estudo 59 controles normais pareados por sexo, idade, IMC e prevalência de HAS. Este grupo foi composto por sujeitos obtidos junto

à população normal, ou parentes dos sujeitos em estudo que tinham indicação de realização de ecocardiografia por HAS ou para avaliação cardíaca pré-exercício, sendo que nenhum dos sujeitos tinha algum dos critérios de exclusão nem apresentavam DHH ou referiam uso prévio ou atual de ADDE.

## 4.2 PROTOCOLO DO ESTUDO

A primeira fase do estudo consistiu na análise nos registros de acompanhamento dos ambulatorios, para seleção dos pacientes elegíveis para o estudo. Com isso obteve-se um total de 93 pacientes que foram submetidos à revisão detalhada das informações de prontuários, em busca de dados relevantes ao estudo conforme questionário (anexo 3). Nos prontuários foram extraídas informações concernentes à idade, sexo, presença de co-morbidades, diagnóstico clínico, etiologia da hiperprolactinemia, tratamento clínico realizado, doses empregadas e tempo de uso até a última visita.

Na segunda fase foi realizado o contato com a população estudada nas consultas de rotina no ambulatório ou através de contato telefônico, ocasião em que os pacientes foram informados do estudo e convidados a participar. Neste momento era agendada a ecocardiografia transtorácica e coletados os demais dados, considerados relevantes para o estudo conforme questionários (anexo 3 e 4).

## 4.3 ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORÁCICA

Os exames de ecocardiografia transtorácica foram realizados com os pacientes em decúbito lateral esquerdo, no mesmo equipamento (Hewlett-Packard Sonos 5500), utilizando-se transdutor eletrônico multifrequencial (1,8 a 3,6MHz). Todos os exames em cada instituição foram realizados pelo mesmo operador, sendo gravado para discussão e revisão posterior. Nestes exames foram feitos os procedimentos descritos a seguir e registrados em ficha de avaliação (anexo 5):

- Utilizando-se o modo-M de aquisição de imagens foram feitas as seguintes medidas e representadas em milímetros: dimensão de raiz aórtica, dimensão de átrio esquerdo (AE), dimensão diastólica de ventrículo direito (DDVD),

espessura diastólica de septo ventricular (EDSV), dimensão diastólica de parede posterior do ventrículo esquerdo (DDPVE), dimensão diastólica final do VE (DDVE) e dimensão sistólica do VE (DSVE). Foram representados em termos percentuais: encurtamento percentual do VE e fração de ejeção do VE. O índice de massa do VE (IMVE) foi calculado empregando-se a fórmula da Sociedade Americana de Ecocardiografia, conforme descrição abaixo (DEVEREUX; REICHEK, 1977; DEVEREUX et al, 1986):

IMVE = massa de VE / superfície corporal

$$MVE = 0,8 \{1.04 [(EDSV + DDVE + DDPVE)^3 - DDVE^3]\} + 0,6g$$

- O exame incluiu avaliação morfológica e funcional das valvas mitral, tricúspide e aórtica. Ecocardiografia bi-dimensional padrão e com Doppler colorido foram realizadas em todas as janelas, após otimização de ganho e limite de Niquist. Espessamento, calcificações ou fusão das cordoalhas tendíneas e/ou dos folhetos foram pesquisadas em todas as válvulas de todos os indivíduos e o espessamento considerado presente quando maior que 5 mm.
- Abordagem qualitativa da regurgitação valvar foi realizada por método visual com Doppler colorido e a gravidade da regurgitação foi graduada como: grau 0 = ausente; grau 1 = discreta; grau 2 = leve; grau 3 = moderada; e grau 4 = grave, baseado nos critérios da Sociedade Americana de Ecocardiografia (ZOGHBI et al, 2003).
- A área da tenda mitral foi obtida na janela paraesternal no meio da sístole, sendo aferida a área limitada entre o plano anular e os folhetos valvares.
- A função diastólica foi obtida pela análise do fluxo transvalvar mitral, análise do fluxo venoso pulmonar e tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV).
- O fluxo transvalvar mitral foi medido no plano apical quatro câmaras com a amostra colocada entre 1 a 2 mm da extremidade dos folhetos da valva mitral em diástole. Os parâmetros obtidos foram: pico de velocidade da onda de enchimento precoce (onda E medida em cm/s), pico de velocidade da onda de enchimento atrial (onda A medida em cm/s) e o tempo de desaceleração da onda E (TD em mm/s).
- O fluxo das veias pulmonares foi medido no plano apical quatro câmaras com amostra colocada na veia pulmonar superior direita 1 a 2 cm antes da desembocadura no AE. Os parâmetros obtidos medidos em cm/s foram: onda

S (corresponde ao relaxamento atrial esquerdo após a contração do ventrículo direito), onda D (resulta da abertura da valva mitral durante a diástole) e onda A (corresponde ao fluxo reverso nas veias pulmonares após a contração atrial).

- O TRIV, definido como o intervalo de tempo entre o fechamento da valva aórtica e a abertura da valva mitral, foi medido no plano apical cinco câmaras com Doppler pulsátil sendo amostra colocada na via de saída do VE, próxima à cúspide anterior da valva mitral, para registrar simultaneamente o fluxo de saída e entrada do ventrículo esquerdo.
- O índice de Tei avalia simultaneamente as funções sistólica e diastólica dos ventrículos, sendo considerado um parâmetro de desempenho do miocárdio. Apresenta boa correlação com dados hemodinâmicos e tem sido capaz de detectar alterações iniciais na função ventricular de diversas etiologias. Para o seu cálculo são necessárias as medidas do tempo de ejeção (TE) e intervalo de fluxo mitral (PINTO et al, 2007).
- O TE e o intervalo de fluxo mitral foram medidos no plano apical cinco câmaras com Doppler pulsátil sendo amostra posicionada na ponta dos folhetos e na via de saída do ventrículo esquerdo, imediatamente anterior à valva aórtica. O intervalo de fluxo mitral corresponde ao tempo entre o final da onda “A” e o início da onda “E” do fluxo mitral, ele incorpora a soma dos tempos de contração isovolumétrica (TCI), do TE e do TRIV. Para o cálculo de índice de Tei do VE subtrai-se do valor do intervalo de fluxo mitral o tempo correspondente ao TE e o resultado é dividido pelo TE, conforme a fórmula abaixo:

$$\text{Índice de Tei} = \frac{(\text{TCI} + \text{TE} + \text{TRIV}) - \text{TE}}{\text{TE}}$$

#### 4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados registrados nos instrumentos de coleta foram tabulados em planilha eletrônica (Microsoft Excel 2003<sup>®</sup>), conferidos e exportados para análise estatística no programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 16.0. Os dados foram submetidos aos testes de Kolmogorov-Smirnov e de Shapiro-Wilk, para

verificar a suposição simétrica (normal) das variáveis. As variáveis contínuas de distribuição simétrica são apresentadas como média  $\pm$  desvio-padrão e as de distribuição assimétrica são apresentadas como mediana, valores mínimo e máximo. As variáveis contínuas simétricas foram analisadas através do teste *t* de Student para amostras independentes e as assimétricas através do teste de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram analisadas para comparação da distribuição de frequência, através do teste do qui-quadrado e, quando necessário, complementado com teste de Fisher. Os coeficientes de correlação de Pearson e Spearman foram calculados para avaliar a associação entre variáveis contínuas de distribuição simétrica e assimétrica, respectivamente. Análise de regressão linear simples quando variáveis contínuas, e de regressão logística, quando variáveis categorizadas, foram realizadas para afastar possíveis fatores de interferência que poderiam influenciar nas variáveis de interesse. O nível de significância mínima considerado foi de 5% para todas as análises.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

No grupo CBG foram estudados 59 pacientes [37 mulheres (73%); idade  $42,3 \pm 13,5$  anos (22-89 anos); IMC  $26,2 \pm 4,6$  kg/m<sup>2</sup> (18,2-40,2)], dos quais 13 (25,5%) tinham HAS. Todos apresentavam prolactinoma, sendo 24 (47,1%) microadenomas, e o uso de CBG foi feito por um período de  $37,8 \pm 21,3$  meses (12,2-52,1), que determinou dose cumulativa de  $238,7 \pm 242,5$  mg (16,0-1.286,8). Neste grupo, 23 pacientes fizeram uso exclusivo de CBG e os demais haviam feito uso prévio de BRC durante um período de  $48,6 \pm 46,1$  meses (5,8-206,7), atingindo uma dose cumulativa de  $8.760,2 \pm 8.446,4$  mg (610-30.212,5).

No grupo BRC foram estudados 19 pacientes [14 mulheres (73,7%); idade  $41,8 \pm 11,5$  anos (19-75 anos); IMC  $30,6 \pm 5,6$  kg/m<sup>2</sup> (23,7-49,5)] dos quais 5 (26,32%) tinham HAS. Todos apresentavam prolactinoma, sendo 5 (26,3%) microadenomas, e fizeram uso de BRC por um período de  $54,8 \pm 30,2$  meses (18,3-135,6) que determinou dose cumulativa de  $11.435,5 \pm 5.638,6$  mg (4.687,5-23.478,8). Neste grupo, 14 pacientes fizeram uso exclusivo de BRC e os demais usaram CBG por um período menor que 12 meses ( $6,4 \pm 1,2$  meses), atingindo dose cumulativa de  $52,3 \pm 32,1$ mg (25,9 - 104,6).

O grupo controle foi formado por 59 participantes [43 mulheres (72,9%); idade  $43,7 \pm 13,0$  anos (19-88 anos); IMC de  $26,8 \pm 4,9$  g/m<sup>2</sup> (18,4 - 40,3)] dos quais 13 (22,04%) tinham HAS. Este grupo foi pareado por sexo, idade, IMC e prevalência de HAS com o grupo CBG, que foi o objeto principal desse estudo.

A Tabela 2 resume as principais características dos grupos de estudo. As únicas diferenças estatisticamente significativas observadas entre os grupos foram a maior prevalência de obesidade e o maior IMC médio no grupo BRC em relação aos outros dois grupos.



TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES DOS GRUPOS CABERGOLINA (CBG), BROMOCRIPTINA (BRC) E CONTROLE

<i>Característica</i>	<i>CBG (n=51)</i>	<i>BRC (n=19)</i>	<i>Controle (n=59)</i>
Idade (anos)	42,3 ± 13,5	41,8 ± 11,5	43,7 ± 13,0
Sexo Feminino n°. (%)	37 (73)	14 (73,7)	43 (72,9)
Índice de Massa Corporal (kg/m <sup>2</sup> )	26,2 ± 4,6	30,6 ± 5,6 <sup>a</sup>	26,8 ± 4,9
HAS n°. (%)	13 (25,5)	5 (26,3)	13 (22,0)
Diabete Melito tipo 2 n°. (%)	2 (3,9)	2 (10,5)	3 (5,1)
Obesidade n°. (%)	9 (17,6)	8 (42,1) <sup>b</sup>	9 (15,2)
Dislipidemia n°. (%)	8 (15,7)	4 (21,0)	8 (13,6)
Tabagismo n°. (%)	8 (15,7)	4 (21,0)	8 (13,6)
Microadenoma n°. (%)	24 (47,1)	5 (26,3)	NA
Tempo de uso CBG (meses)	37,8 ± 21,3	6,4 ± 1,2	NA
Dose cumulativa CBG (mg)	238,7 ± 242,5	52,3 ± 32,1	NA
Dose semanal CBG (mg)	1,4 ± 1,2	1,9 ± 0,9	NA
Tempo de uso BRC (meses)	48,6 ± 46,1	54,8 ± 30,2	NA
Dose cumulativa BRC (mg)	8760,2 ± 8446,4	11435,5 ± 5638,6	NA
Dose diária de BRC (mg)	6,0 ± 3,2	8,1 ± 4,3	NA
Tempo total de uso da droga	66,4 ± 47,8	56,7 ± 30,3	NA

<sup>a</sup> p = 0,001 *versus* CBG e p = 0,003 *versus* controle;

<sup>b</sup> p = 0,028 *versus* CBG e p = 0,01 *versus* controle;

NA = não aplicável

## 5.2 PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS

### 5.2.1 Medidas Ecocardiográficas

Todos os grupos estudados apresentaram características morfológicas dentro dos parâmetros de normalidade para idade e superfície corporal. A tabela 3 sumariza todas as medidas ecocardiográficas encontradas nos grupos de estudo. Não houve diferença significativa entre os grupos CBG e controle. O grupo BRC apresentou diferença estatística em relação ao grupo controle na dimensão de AE (37 *versus* 33 mm; p=0,005).

TABELA 3 – MEDIDAS ECOCARDIOGRÁFICAS NOS PACIENTES DOS GRUPOS CABERGOLINA (CBG), BROMOCRIPTINA (BRC) E CONTROLE

<i>Característica</i>	<i>CBG (n=51)</i>	<i>BRC (n=19)</i>	<i>Controle (n=59)</i>
Dimensão de raiz aórtica (mm)	29,46 ± 4,2	30,7 ± 4,9	30,8 ± 3,4
Dimensão de AE (mm)	33,89 ± 4,9	36,8 ± 4,5 <sup>a</sup>	33,4 ± 4,5
DDVD (mm)	17,86 ± 3,3	18,6 ± 3,3	17,0 ± 3,4
EDSV (mm)	9,17 ± 1,4	10,0 ± 2,1	9,2 ± 1,0
DDPVE (mm)	9,17 ± 1,3	9,6 ± 1,5	9,2 ± 1,3
DDVE (mm)	45,63 ± 4,0	48,1 ± 4,6	46,6 ± 4,5
DSVE (mm)	27,83 ± 4,2	29,0 ± 3,0	27,2 ± 4,3
Encurtamento percentual do VE (%)	39,00 ± 5,6	39,7 ± 5,7	41,8 ± 6,0
Fração de ejeção do VE (%)	69,11 ± 7,1	69,8 ± 6,5	72,2 ± 6,9
IMVE (g)	90,06 ± 27,6	89,4 ± 27,1	83,8 ± 18,1

<sup>a</sup> p=0,005 *versus* controle

AE = Átrio esquerdo; DDVD = Dimensão diastólica do ventrículo direito; EDSV = Espessura diastólica do septo ventricular; DDPVE = Dimensão diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo; DDVE = Dimensão diastólica final do ventrículo esquerdo; DSVE = Dimensão sistólica final do ventrículo esquerdo; VE = Ventrículo esquerdo; IMVE = Índice de massa do ventrículo esquerdo

## 5.2.2 Alterações Valvares

### 5.2.2.1 Regurgitação Valvar

Na população estudada a regurgitação mitral foi considerada ausente (grau 0) em 24/51 (47,1%) do grupo CBG, em 5/19 (26,3%) do grupo BRC e em 41/59 (69,5%) do grupo controle. Regurgitação mitral discreta (grau 1) esteve presente em 25/51 (49,0%) do grupo CBG *versus* 16/59 (27,1%) dos controles (p= 0,02). No grupo BRC, regurgitação mitral discreta (grau 1) esteve presente em 14/19 (73,7%) dos pacientes. Regurgitação mitral leve (grau 2) esteve presente em 2/51 (3,9%) do grupo CBG, em 1/59 (1,7%) do grupo controle e não foi observada no grupo BRC. Regurgitação valvar mitral significativa (graus 3 ou 4) esteve presente em um paciente do grupo controle e nenhum dos grupos CBG e BRC (figura 1).

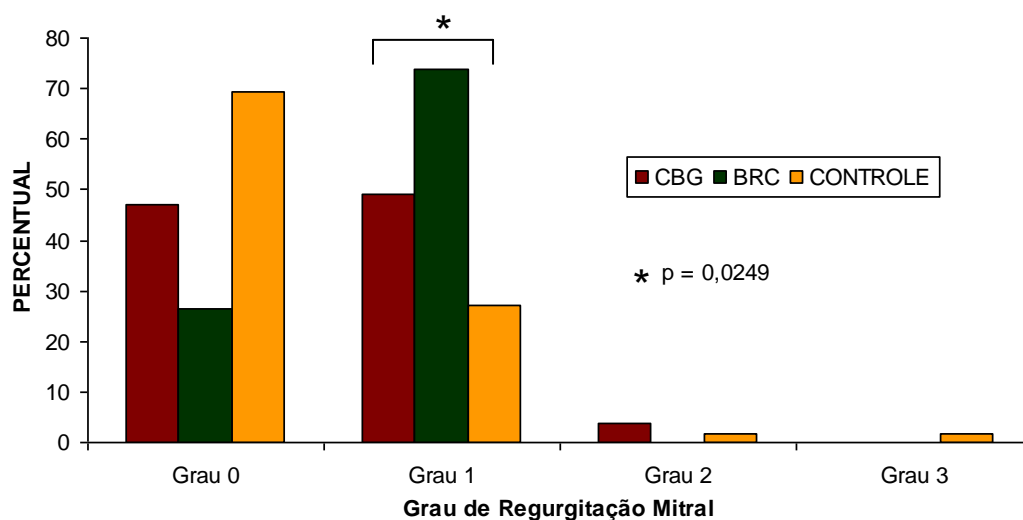


FIGURA 1 – GRAU DE REGURGITAÇÃO MITRAL NOS PACIENTES DOS GRUPOS CABERGOLINA (CBG), BROMOCRIPTINA (BRC) E CONTROLE

Com relação à regurgitação valvar tricúspide, esta foi considerada ausente (grau 0) em 24/51 (47,1%) do grupo CBG, em 5/19 (26,3%) do grupo BRC e em 47/59 (79,7%) do grupo controle. No grupo CBG, regurgitação tricúspide discreta (grau 1) esteve presente em 45,1% (23/51) dos pacientes, percentual significativamente diferente dos 20,3% (12/59) observados no grupo controle ( $p=0,0003$ ), assim como no grupo BRC, em que a regurgitação tricúspide discreta (grau 1) esteve presente em 73,7% dos pacientes (14/19) sendo também diferente do observado no grupo controle ( $p=0,0004$ ). Regurgitação tricúspide leve (grau 2) esteve presente em 7,8% (4/51) dos pacientes do grupo CBG e em nenhum indivíduo do grupo controle ( $p=0,0003$ ) e BRC. Regurgitação tricúspide significativa (graus 3 e 4) não foi observada em nenhum paciente ou controle (figura 2).

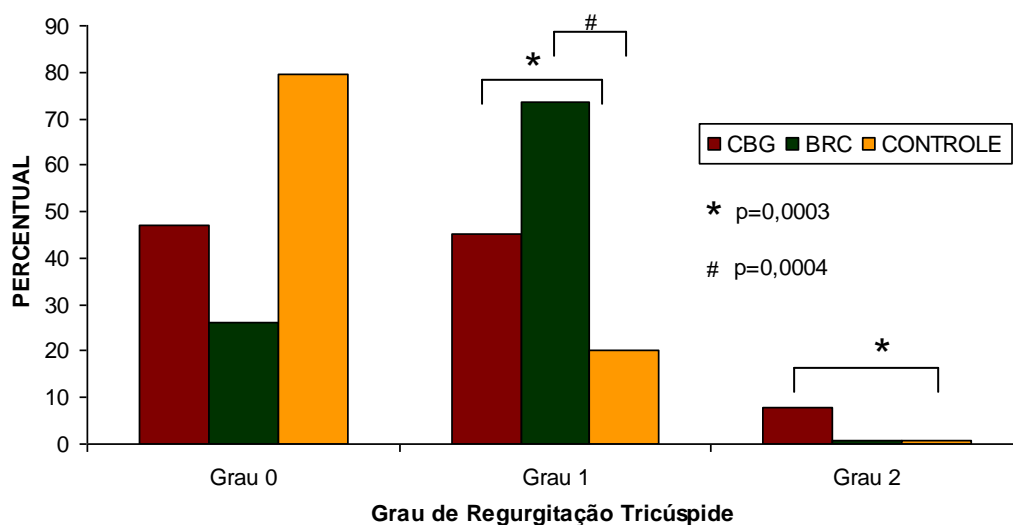


FIGURA 2 – GRAU DE REGURGITAÇÃO TRICÚSPIDE NOS PACIENTES DOS GRUPOS CABERGOLINA (CBG), BROMOCRIPTINA (BRC) E CONTROLE

Nenhum paciente ou controle apresentou regurgitação aórtica graus 3 ou 4. Não houve diferença entre os grupos com relação à regurgitação valvar aórtica grau 2, que foi observada em 2/51 (3,9%) dos pacientes do grupo CBG, 1/19 (5,3%) dos pacientes do grupo BRC e 1/59 (1,7%) dos controles. Similarmente, não houve diferença na prevalência de regurgitação aórtica discreta (grau 1), que esteve presente em 5/51 (9,8%) dos pacientes no grupo CBG, 4/19 (21%) dos pacientes no grupo BRC e 5/59 (8,5%) no grupo controle. A prevalência de pacientes apresentando regurgitação aórtica considerada ausente (grau 0) foi de 86,3% (44/51) no grupo CBG, de 73,7% (14/19) no grupo BRC e de 89,8% (53/59) no grupo controle (figura 3).

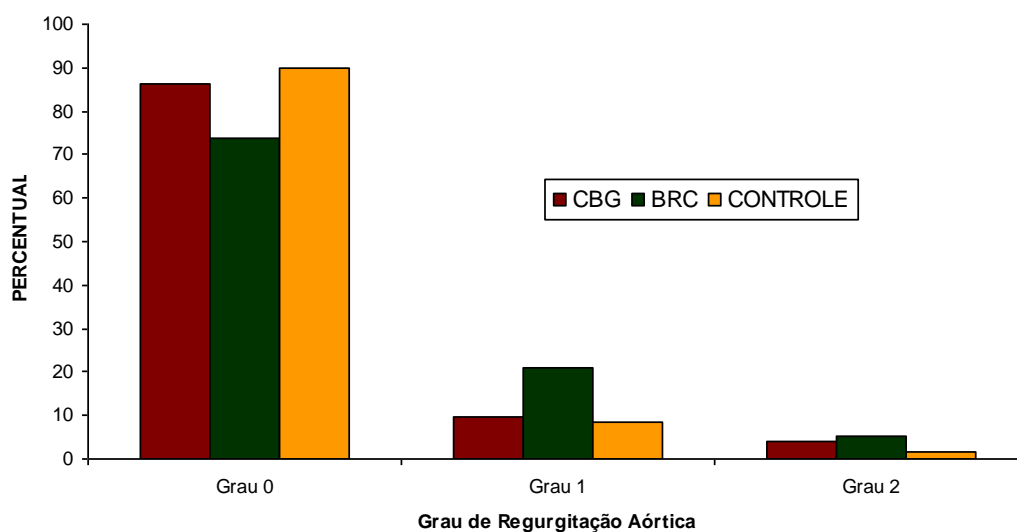


FIGURA 3 – GRAU DE REGURGITAÇÃO AÓRTICA NOS PACIENTES DOS GRUPOS CABERGOLINA (CBG), BROMOCRIPTINA (BRC) E CONTROLE

A tabela 4 resume os graus de regurgitação mitral, tricúspide e aórtica observadas nos grupos de estudo. Não houve correlação entre os achados de regurgitação e morfologia valvar e a dose ou o tempo de uso dos AD.

TABELA 4 – ALTERAÇÕES VALVARES NOS PACIENTES DOS GRUPOS CABERGOLINA (CBG), BROMOCRIPTINA (BRC) E CONTROLE

Característica		CBG (n=51)	BRC (n=19)	Controle (n=59)
Regurgitação Mitral	Grau 0	24 (47,1)	5 (26,3)	41 (69,5)
	Grau 1	25 (49,0) <sup>a</sup>	14 (73,7)	16 (27,1)
	Grau 2	2 (3,9)	0 (0)	1 (1,7)
Regurgitação Tricúspide	Grau 0	24 (47,1)	5 (26,3)	47 (79,7)
	Grau 1	23 (45,1) <sup>b</sup>	14 (73,7) <sup>c</sup>	12 (20,3)
	Grau 2	4 (7,8) <sup>b</sup>	0 (0)	0 (0)
Regurgitação Aórtica	Grau 0	44 (86,3)	14 (73,7)	53 (89,8)
	Grau 1	5 (9,8)	4 (21,0)	5 (8,5)
	Grau 2	2 (3,9)	1 (5,3)	1 (1,7)
Área da Tenda Mitral (cm <sup>2</sup> )		2,89 ± 1,84 <sup>d</sup>	1,69 ± 0,79	1,61 ± 0,75
Espessamento n° (%)		1 (2,0)	2 (10,5)	2 (3,4)

FONTE: O autor (2010)

<sup>a</sup>p=0,02 versus Controle; <sup>b</sup>p=0,0003 versus Controle; <sup>c</sup>p=0,0004 versus Controle;

<sup>d</sup>p= 0,01 versus BRC e p < 0,0001 versus Controle

### 5.2.2.2 Morfologia Valvar

Calcificação valvar não foi observada em nenhuma das válvulas (mitral, tricúspide e aórtica) de nenhum dos participantes nos grupos CBG, BRC e controle. Espessamento de folheto foi encontrado somente em valva mitral e não houve diferença entre os grupos. No grupo CBG, espessamento valvar mitral esteve presente em 2,0% dos pacientes (1/51), no grupo BRC em 10,5% dos pacientes (2/19) e no grupo controle em 3,4% dos pacientes (2/59).

### 5.2.2.3 Área da Tenda Mitral

A área da tenda mitral, no grupo CBG, foi de  $2,89 \pm 1,84 \text{ cm}^2$ , valor significativamente diferente daquele observado no grupo BRC ( $1,69 \pm 0,79 \text{ cm}^2$ ;  $p=0,01$ ) e no grupo controle ( $1,61 \pm 0,75 \text{ cm}^2$ ;  $p<0,0001$ ) (tabela 4 e figura 4).

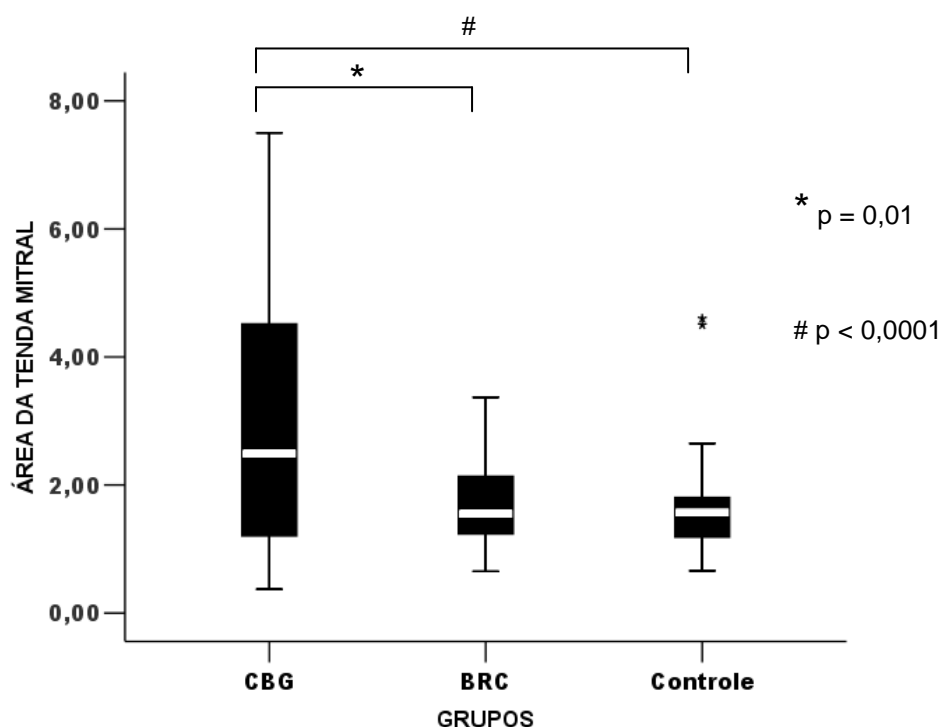


FIGURA 4 – ÁREA DA TENDA MITRAL NOS PACIENTES DOS GRUPOS CABERGOLINA (CBG), BROMOCRIPTINA (BRC) E CONTROLE



### 5.2.3 Função Diastólica

Todos os grupos, na análise de função diastólica, se assemelharam, não havendo diferença entre eles, mantendo todos os parâmetros dentro da normalidade para idade e superfície corporal, a exceção do TRIV, que foi significativamente menor no grupo controle ( $74,6 \pm 18,5$  ms) em relação ao grupo CBG ( $91,2 \pm 26,1$  ms;  $p < 0,0001$ ) e BRC ( $91,2 \pm 19,1$  ms;  $p = 0,001$ ) (tabela 5 e figura 5). Esses valores encontrados nos grupos CBG e BRC estão levemente acima dos parâmetros considerados normais (70-90 ms).

As alterações na função diastólica não se relacionaram com a dose ou o tempo de uso dos AD.

TABELA 5 – FUNÇÃO DIASTÓLICA NOS PACIENTES DOS GRUPOS CABERGOLINA (CBG), BROMOCRIPTINA (BRC) E CONTROLE

<i>Característica</i>		<i>CBG (n=51)</i>	<i>BRC (n=19)</i>	<i>Controle (n=59)</i>
Fluxo mitral	Onda E (cm/s)	$79,7 \pm 23,1$	$78,5 \pm 19,0$	$80,5 \pm 19,2$
	Onda A (cm/s)	$58,5 \pm 19,3$	$57,7 \pm 15,3$	$57,5 \pm 19,9$
	Relação E/A	$1,5 \pm 0,6$	$1,5 \pm 0,5$	$1,6 \pm 0,7$
	TD (m/s)	$232,5 \pm 62,8$	$224,4 \pm 51,7$	$250,9 \pm 47,9$
Fluxo	Onda S (cm/s)	$49,3 \pm 12,4$	$54,3 \pm 11,1$	$53,3 \pm 11,6$
Pulmonar	Onda D (cm/s)	$41,1 \pm 11,2$	$45,6 \pm 8,3$	$44,4 \pm 10,8$
	Onda A (cm/s)	$31,7 \pm 11,3$	$27,5 \pm 4,9$	$28,4 \pm 4,6$
TRIV (ms)		$91,2 \pm 26,1^a$	$91,2 \pm 19,1^b$	$74,6 \pm 18,5$

<sup>a</sup> $p < 0,0001$  versus Controle; <sup>b</sup> $p = 0,001$  versus Controle

TD = Tempo de desaceleração; TRIV = Tempo de relaxamento isovolumétrico

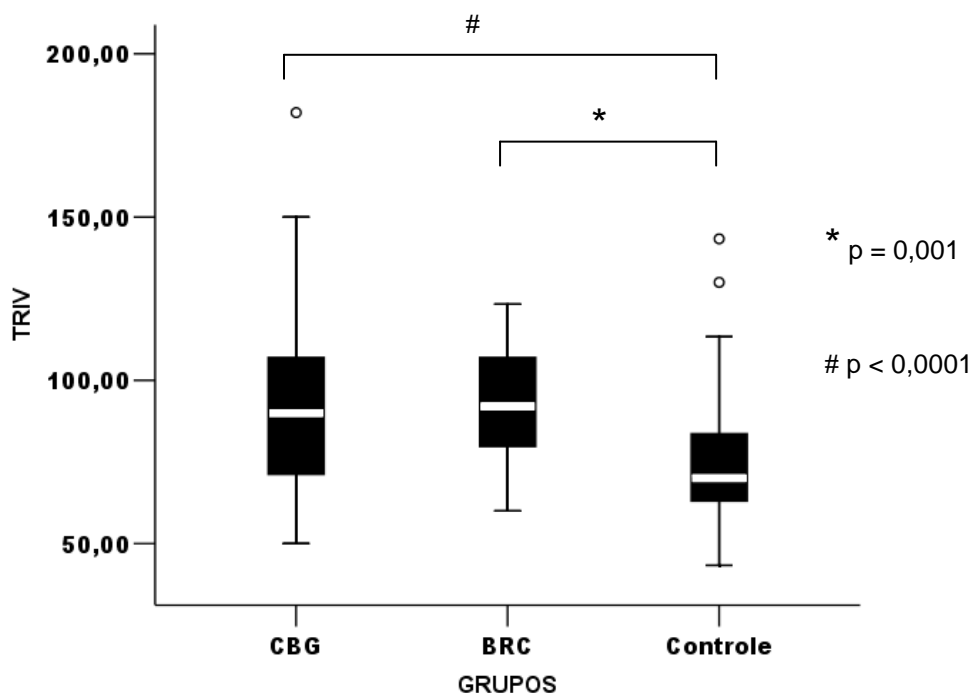


FIGURA 5 – TEMPO DE RELAXAMENTO ISOVOLUMÉTRICO NOS PACIENTES DOS GRUPOS CABERGOLINA (CBG), BROMOCRIPTINA (BRC) E CONTROLE

#### 5.2.4 Índice de Tei

O tempo de ejeção e o intervalo de fluxo mitral não foram diferentes nos grupos de estudo, mantendo-se dentro dos limites de normalidade, conforme demonstrado na tabela 6. O índice de Tei no grupo CBG foi de  $0,54 \pm 0,21$ , valor significativamente maior que  $0,43 \pm 0,2$  do grupo controle ( $p=0,034$ ), mas não diferente do valor de  $0,47 \pm 0,23$  do grupo BRC (tabela 6 e figura 6). Os achados de desempenho miocárdico também não apresentaram correlação com dose ou tempo de uso dos AD.

TABELA 6 – ÍNDICE DE TEI NOS PACIENTES DOS GRUPOS CABERGOLINA (CBG), BROMOCRIPTINA (BRC) E CONTROLE

Característica	CBG (n=51)	BRC (n=19)	Controle (n=59)
Tempo de ejeção (ms)	$298,6 \pm 38,2$	$306,2 \pm 19,2$	$303,2 \pm 28,7$
Intervalo de fluxo mitral (ms)	$441,6 \pm 103,9$	$447,1 \pm 70,4$	$433,5 \pm 61,3$
Índice de TEI	$0,54 \pm 0,21^a$	$0,47 \pm 0,23$	$0,43 \pm 0,2$

<sup>a</sup>  $p=0,034$  versus controle

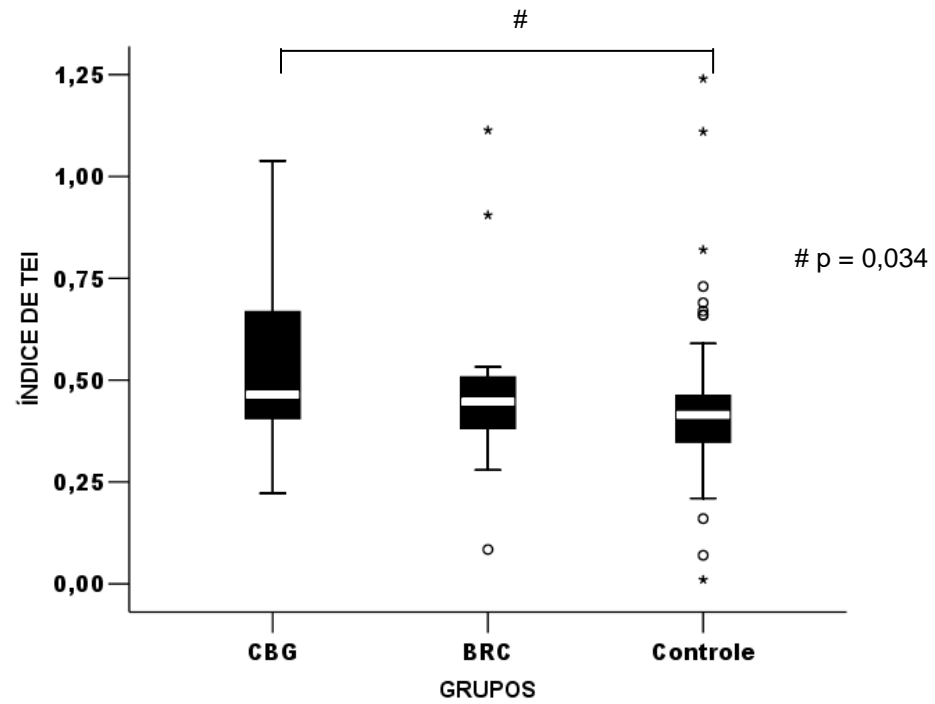


FIGURA 6 – ÍNDICE DE TEI NOS PACIENTES DOS GRUPOS CABERGOLINA (CBG), BROMOCRIPTINA (BRC) E CONTROLE

## 6 DISCUSSÃO

Lesões cardíacas associadas com ADDE foram primeiramente relatadas em portadores de Doença de Parkinson, sendo que na maior parte dos estudos os pacientes avaliados encontravam-se numa faixa etária entre 60-70 anos, sendo predominantemente do sexo masculino, e em uso de doses de CBG superiores a 25 mg por semana (ZANETTINI et al, 2007; SCHADE et al, 2007) e de BRC superiores a 18 mg por dia (TAN et al, 2009).

Nesse estudo, assim como em outros estudos envolvendo portadores de prolactinoma, a faixa etária tende a ser mais jovem, geralmente entre 35-50 anos, predominando pacientes do sexo feminino, e as doses de CBG empregadas são geralmente inferiores a 3 mg por semana, raramente ultrapassando 5 mg (LANCELLOTTI et al, 2008; COLAO et al, 2008; WAKIL et al, 2008; KARS et al, 2008a; BOGAZZI et al, 2008). A tabela 7 resume os principais achados do nosso estudo no grupo CBG em comparação com as principais séries publicadas na literatura.

O trabalho de Löndahl e colaboradores (2008) foi um dos primeiros a relatar uma possível associação entre pericardite constrictiva e o uso de CBG em uma paciente portadora de macroprolactinoma, que por 4 anos fez uso de uma dose que variou de 0,5 a 1,5 mg por semana. Achados semelhantes, todavia, não foram relatados subsequentemente em nenhum outro estudo de pacientes com prolactinoma em uso de CBG.

Calcificação valvar aórtica e regurgitação tricúspide leve foram observados em portadores de prolactinomas após 8 anos de uso de AD, sendo esses achados mais evidentes com a CBG em doses cumulativas médias variando entre 363 e 1768 mg (KARS et al, 2008a). Em contraste, não encontramos calcificação valvar nem espessamento em nenhum dos nossos pacientes ou controles.

Wakil e colaboradores (2008) acompanharam 44 sujeitos tratados com CBG para hiperprolactinemia por um período mínimo de 6 meses, com média de 45 meses de uso da medicação, e dose cumulativa média de 311 mg. Neste estudo foi demonstrada diferença significativa na prevalência de regurgitação tricúspide leve dos pacientes em relação ao grupo controle formado por 566 indivíduos.

TABELA 7 – CABERGOLINA E DOENÇA VALVAR CARDÍACA EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON OU PROLACTINOMA

<i>1º Autor</i>	<i>Ano</i>	<i>Doença</i>	<i>Número Tratado</i>	<i>Número Controle</i>	<i>Sexo F/M</i>	<i>Idade anos</i>	<i>Dose cumulativa em mg</i>	<i>Duração em meses</i>	<i>Regurgitação clínicamente relevante</i>	<i>Espessamento valvar calcificação</i>	<i>Área da tenda Mitral</i>
Peralta	2006	Parkinson	13	49	4/9	65	2579	30	Moderada e Grave	NS	NA
Yamamoto	2006	Parkinson	16	85	11/5	65	4318	35	RegM, RegA, e RegT	NS	NA
Junghanns	2007	Parkinson	24	38	8/16	64	6677	53	RegA (leve; moderada) e RegM (moderada)	NA	NS
Schade	2007	Parkinson	6	31	NA	73	NA	NA	Regurgitação	NA	NA
Zanettini	2007	Parkinson	49	90	22/27	62	2820	24	RegM, RegA, e RegT	Espessamento	Aumento
Kenangil	2007	Parkinson	46	49	26/20	64	NA	46	RegM, RegT e RegA (moderada)	Calcificação aórtica e mitral	NA
Rasmussen	2008	Parkinson	56	53	20/36	63	NA	43	Regurgitação (moderada) e RegA	Espessamento	NS
Yamashiro	2008	Parkinson	153	79	86/67	65	3000	36	RegA	NA	NA
Lancellotti	2008	Prolactinoma	102	51	73/29	51	204	79	NS	NS	Aumento
Bogazzi	2008	Prolactinoma	100	100	79/21	41	279	67	NS	NA	NA
Vallette	2008	Prolactinoma	70	70	37/33	44	282	55	NS	NS	NA
Kars	2008	Prolactinoma	47	78	34/13	46	363	62	NS (RegT leve)	Calcificação aórtica e mitral Espessamento	NA
Wakil	2008	Prolactinoma	44	566	32/12	42	311	45	NS (RegT e RegP leve)	NS	NA
Colao	2008	Prolactinoma	50	50	44/6	37	414	NA	RegT moderada	NS	NA
Santos	2010	Prolactinoma	51	59	37/14	42	239	38	NS (RegT leve)	NS	Aumento

Fonte: Adaptado de Kars et al, 2008b

NA: não avaliado; NS: não significativo; RegM: regurgitação mitral; RegT: regurgitação tricúspide; RegA: regurgitação aórtica; RegP: regurgitação pulmonar

Algumas diferenças de gênero em relação ao acometimento valvar cardíaco em usuários de AD para tratamento de hiperprolactinemia foram relatadas em um estudo retrospectivo realizado por Nachtigall e colaboradores (2010). Neste estudo, as mulheres tratadas apresentaram uma prevalência maior de regurgitação tricúspide leve quando comparada com os controles e os homens apresentaram uma prevalência maior de regurgitação tricúspide mínima quando comparados com os controles.

Em nosso estudo também observamos um aumento da prevalência de regurgitação tricúspide discreta e leve em usuários de CBG e regurgitação tricúspide discreta nos usuários de BRC. Entretanto diferentemente do estudo desenvolvido por Nachtigall e colaboradores (2010), não foram encontradas diferenças de gênero na nossa população em relação à prevalência das lesões. Também não observamos regurgitações tricúspides em grau moderado ou severo nos nossos casos, sendo que apenas um estudo demonstrou aumento da prevalência de regurgitação tricúspide moderada (54% versus 18% no grupo controle) em portadores de prolactinomas tratados com dose cumulativa média de 414 mg de CBG por um período médio de 81 meses (COLAO et al, 2008). Convém destacar que o nosso estudo foi o único que observou, em portadores de prolactinomas, uma diferença significativa na prevalência de regurgitação mitral discreta em usuários de CBG quando comparados com os controles.

Lancellotti e colaboradores (2008) analisaram portadores de doenças endócrinas (prolactinomas, tumor não funcionante e hiperprolactinemia idiopática), que usaram CBG por um período superior a 12 meses, com dose cumulativa média de 184 mg. Eles observaram um aumento da área da tenda mitral em relação ao grupo controle, que não se correlacionou com a duração e com a dose cumulativa da medicação. Similarmente, outros estudos não conseguiram estabelecer uma relação dose-dependente entre o uso de AD e o aparecimento tanto de aumento da área da tenda mitral quanto de regurgitações valvares discretas e leves (VALLETTE et al, 2009; KARS et al, 2008a; WAKIL et al, 2008). Estes achados contrastam com aqueles descritos em portadores de Doença de Parkinson, nos quais há uma relação clara entre dose cumulativa e aparecimento de lesões cardíacas valvares (SCHADE et al, 2007; ZANETTINI et al, 2007).

Outros três estudos tipo caso-controle como o nosso foram publicados recentemente, entretanto nestes não foram encontrados aumento na prevalência de DVC em pacientes com hiperprolactinemia tratados com CBG. O estudo de Herring e colaboradores (2009) envolveu uma população de 50 pacientes (30 homens) portadores de prolactinomas que fizeram uso de CBG na dose cumulativa de 443 mg, por um período médio de 6,6 anos. Já no estudo de Vallette e colaboradores (2009), eles analisaram 70 pacientes (33 homens) portadores de prolactinoma, tratados com CBG com dose cumulativa de 282 mg, e os compararam com 120 controles, sem encontrar aumento da prevalência de DVC. Nestes dois estudos, a prevalência de sujeitos do sexo masculino foi muito maior que na nossa população, o que pode, em parte, justificar os resultados díspares encontrados e corroborar os achados de diferença de gênero observados por Nachtigall e colaboradores (2010). Da mesma maneira, Bogazzi e colaboradores (2008) estudaram uma população de 100 pacientes (79 mulheres) portadores de hiperprolactinemia, tratados com CBG na dose cumulativa média de 279 mg, por um período médio de 67 meses, dos quais 21 pacientes haviam usado previamente BRC, porém neste estudo, diferentemente do nosso, foram incluídos pacientes com pouco tempo de uso de AD (a partir de 3 meses) o que prejudica um pouco a análise dos dados uma vez que é necessário um certo tempo de uso para que se observem as alterações valvares.

Devin e colaboradores (2008) encontraram uma prevalência de 7% de DVC numa coorte retrospectiva envolvendo 45 pacientes portadores de hiperprolactinemia, tratados com CBG na dose média semanal de 0,9 mg durante período médio de 39 meses. Os autores concluem que esta prevalência é igual à encontrada na população normal, não comprovando um efeito deletério da droga.

O comprometimento da função diastólica – representado pelo aumento do TRIV – observado tanto no grupo CBG quanto no grupo BRC, e os achados de comprometimento no desempenho miocárdico, demonstrado pela alteração do índice de Tei no grupo CBG, ainda não haviam sido relatados em nenhum dos estudos envolvendo usuários de AD em tratamento de prolactinomas. Estes achados devem estar relacionados ao acometimento valvar, podendo ser decorrentes dos mesmos mecanismos que envolvem proliferação fibroblástica observados no aparelho valvar, que consequentemente determinariam uma alteração na função diastólica e em última instância, um acometimento sistó-diastólico associado.

O significado clínico das alterações encontradas nos estudos permanece incerto. Ressalte-se, entretanto, que mesmo nos casos descritos de calcificação valvar e regurgitação valvar moderada, os próprios autores não encontraram outros achados de doença cardíaca clinicamente significativa e foram incapazes de estabelecer o significado prognóstico destas alterações (COLAO et al, 2008; KARS et al, 2008a). Además, o encontro de aumento da área da tenda mitral, tanto no nosso estudo como no de Lancelotti e colaboradores (2008), não apresentou relevância clínica e não se associou com lesões moderadas a graves nas válvulas cardíacas (LANCELLOTTI et al, 2008). Analisados conjuntamente, os estudos publicados até o momento sugerem que alguns anos de tratamento com AD (BRC e/ou CBG) em doses baixas podem ocasionalmente provocar graus muito discretos de regurgitação mitral e tricúspide, não suficientes para determinar lesão valvar clinicamente significativa em pacientes portadores de prolactinomas. Considerando os últimos estudos realizados nessa área, alguns autores recomendam, com relação ao uso de AD em portadores de DHH, que se realize ecocardiografia transtorácica quando for necessário administrar doses elevadas por tempo prolongado e que se utilize a menor dose possível para controle do quadro (COLAO et al, 2008; VALASSI et al, 2010). Outros autores recomendam rotineiramente a realização de ecocardiografia antes de iniciar o tratamento com AD, e posteriormente no seguimento com periodicidade anual (VARGAS et al, 2009). É importante salientar que a presença de regurgitação valvar discreta ou leve pré-tratamento com AD em pacientes jovens não contra-indicam seu uso, devendo apenas ser realizados controles periódicos e suspenso o AD somente em caso de progressão (VARGAS et al, 2009).

O fato de haver no grupo BRC uma prevalência maior de obesidade, com IMC discretamente maior que no grupo controle, pode justificar a diferença discreta observada em relação às medidas ecocardiográficas encontradas no grupo BRC, que apresentou uma dimensão de AE maior quando comparado com o grupo controle. Esses achados, entretanto, são variantes dentro dos parâmetros de normalidade e sem relevância clínica. Apesar do número de pacientes estudados no grupo BRC ser reduzido, nosso encontro de maior prevalência de regurgitação tricúspide discreta neste grupo corrobora achados semelhantes relatados por Tan e colaboradores (2009) em pacientes com doença de Parkinson. Neste estudo, 72



pacientes tratados com BRC tiverem um risco bastante aumentado e dose-dependente de desenvolver DVC.

Pelo fato que a CBG é a droga de eleição para tratamento de prolactinomas na maior parte dos países, poucos dados tem sido apresentados dos efeitos da BRC na DVC em pacientes com prolactinomas. Alguns estudos incluíram pacientes que relatavam uso prévio de BRC e nestes não foi observado correlação entre o uso prévio de BRC e DVC (LANCELLOTTI et al, 2008; BOGAZZI et al, 2008; VALLETTE et al, 2010). Por sua vez, Kars e colaboradores (2008a) compararam 47 pacientes que haviam feito uso de CBG com 31 pacientes que haviam utilizados outras drogas, entre elas a BRC, mas também a quinagolida e a tergurida e não observaram diferenças significativas estatisticamente.

Assim sendo, a recomendação de alguns autores do uso de BRC como alternativa mais segura ao uso de CBG não parece ser totalmente correta (CHEUNG; HEANEY, 2009; VALASSI et al, 2010). A quinagolida parece ser a melhor alternativa, entretanto ela não está disponível no nosso meio e em outros países. Uma opção seria a cirurgia nos casos em que doses muito elevadas de ADDE são necessárias por longo período de tempo (CHEUNG; HEANEY, 2009; VALASSI et al, 2010).

Em resumo, nossos achados demonstram que o uso de CBG em doses habituais no tratamento de prolactinomas eleva o risco de regurgitação mitral e tricúspide discreta ou leve, e que a BRC eleva o risco de regurgitação tricúspide discreta, sem que estes achados repercutam em doença clinicamente significativa. Adicionalmente, a CBG e a BRC podem potencialmente interferir na função diastólica e reduzir o desempenho miocárdico. Nossos achados não justificam a interrupção do uso da CBG e da BRC no tratamento dos prolactinomas, mas enfatiza a importância do acompanhamento longitudinal e monitoramento destes pacientes com ecocardiografia.

## **7 CONCLUSÕES**

- 1) O uso de CBG resultou numa maior prevalência de regurgitação mitral discreta e regurgitação tricúspide discreta e leve.
- 2) O uso de BRC resultou numa maior prevalência de regurgitação tricúspide discreta.
- 3) O uso de CBG e BRC parece interferir com a função cardíaca diastólica.
- 4) O uso de CBG e BRC não está associado a aumento de prevalência de lesões cardíacas clinicamente significantes.
- 5) Não houve relação dose-dependente entre os achados ecocardiográficos e o uso da CBG e BRC.

## REFERÊNCIAS

ARON, D.C.; FINDLING, J.W.; TYRRELL, J.B.; Hypothalamus & Pituitary Gland In: GREENSPAN, F.S.; GARDNER, D.G. **Basic & Clinical Endocrinology**, 7<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2004. p.106-175.

BASEMAN, D.G. et al. Pergolide use in Parkinson disease is associated with cardiac valve regurgitation. **Neurology**, v. 63, p. 301-304, 2004.

BEVAN, J.S. Prolactinoma. In: WASS, J.A.H.; SHALET, S.M. (Ed.). **Oxford textbook of endocrinology and diabetes**. New York: Oxford University Press, 2002. p. 172-181.

BEVAN, J.S. et al. Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. **Endocr Rev**, n. 13, p. 220-240, 1992.

BOGAZZI, F. et al. Treatment with low doses of cabergoline is not associated with increased prevalence of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinaemia. **Int J Clin Pract**, v. 62, n. 12, p. 1864-1869, December 2008.

CALLE-RODRIGUE, R.D. et al. Prolactinomas in male and female patients: a comparative clinicopathologic study. **Mayo Clin Proc**, v. 73, p.1046-1052, 1998.

CALNE, D.B. et al. Bromocriptine in Parkinsonism. **Br Med J**, v. 23, n. 4 (5942), p. 442-444, 1974.

CAPPABIANCA, P.; CAVALLO, L.M.; de DIVITIIS, E. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. **Neurosurgery**, v. 55, n. 4, p. 933-940, 2004.

CASANUEVA, F.F. et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and Management of prolactinoma. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 65, n. 2, p. 265-273, 2006.

CHEUNG, D.; HEANEY, A. Dopamine agonists and valvular heart disease. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes**, n. 16, p. 316-320, 2009.

CHILD, D.F. et al. Prolactin studies in "functionless" pituitary tumours. **Br Med J**, v. 15, n. 1(5958), p. 604-606, 1975.

CICCARELLI, A.; DALY, A.F.; BECKERS, A. The epidemiology of prolactinoma. **Pituitary**, v. 8, n. 1, p. 3-6, 2005.

COLAO, A. The prolactinoma. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, n. 23, p. 575-596, 2009.

COLAO, A. et al. Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. **Expert Opin Investig Drugs**, n. 11, p. 787-800, 2002.

COLAO, A. et al. Withdrawal of Long-Term Cabergoline Therapy for Tumoral and Nontumoral Hyperprolactinemia. **N Engl J Med**, n. 349, p. 2023-2033, 2003.

COLAO, A. et al. Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 93 n. 10, p. 3777-3784, October. 2008.

DALY, A.F. et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 91, n. 12, p. 4769-4775, 2006.

DEVEREUX, R.B. et al. Performance of primary and derived M-mode echocardiographic measurements for detection of left ventricular hypertrophy in necropsied subjects and in patients with systemic hypertension, mitral regurgitation and dilated cardiomyopathy. **Am J Cardiol**, v. 1, n. 57(15), p. 1388-93, Jun. 1986.

DEVEREUX, R.B.; REICHEK, N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. **Circulation**, v. 55, n. 4, p. 613-618, Apr. 1977.

DEVIN, J.K. et al. Prevalence of valvar heart disease in a cohort of patients taking cabergoline for management of hyperprolactinemia. **Endocr Pract**, 14, n. 6, p. 672-677, Sep. 2008.

ENJALBERT, A.; BOCKAERT, J. Pharmacological characterization of the D2 dopamine receptor negatively coupled with adenylate cyclase in rat anterior pituitary. **Mol Pharmacol**, n. 23, p. 576-584, 1983.

FERRARI, C. et al. Long-lasting prolactin-lowering effect of cabergoline, a new dopamine agonist, in hyperprolactinemic patients. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 63, n. 4, p. 941-945, 1986.

FLOWERS, C.M. et al. The US Food and Drug Administration's registry of patients with pergolide-associated valvular heart disease. **Mayo Clin Proc**, n. 78, p. 730-731, 2003.

FREEMAN, M.E. et al. PRL: structure, function, and regulation of secretion. **Physiol Rev**, v. 80, n. 4, p. 1523-1631, 2000.

GAILLARD, R.C.; BROWNELL, J. Hormonal effects of CV 205-502, a novel octahydrobenzo [g] quinoline with potent dopamine agonist properties. **Life Sci**, n. 43, p. 1355-1362, 1988.

GILLAM, et al. Advances in the Treatment of Prolactinomas. **Endocr Rev**, v. 27, n. 5, p. 485-534, 2006.

HAERTEL, J.C. Avaliação da função sistólica e diastólica ventricular pela ecocardiografia. **Arq Bras Cardiol**, v. 64, n. 4, p. 391-400, 1995.

HAUACHE, O.M. et al. Screening for macroprolactinemia and pituitary imaging studies. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 57, n. 3, p. 327-331, 2002.

HERRING, N. Valvular heart disease an the use of cabergoline for the treatment of prolactionoma. **Clin Endocrinol**, n. 70, p. 104-108, 2009.

HORSEMAN, N.D.; YU-LEE, L.Y. Transcriptional regulation by the helix bundle peptide hormones: growth hormone, PRL, and hematopoietic cytokines. **Endocr Rev**, v. 15, n. 5, p. 627-649, 1994.

HORVATH, J. et al. Severe multivalvular heart disease: a new complication of the ergot derivative dopamine agonists. **Mov Disord**, n. 19, p. 656-662, 2004.

JAFFRAIN-REA, M.L. et al. Expression of aryl hydrocarbon receptor (AHR) and AHR-interacting protein in pituitary adenomas: pathological and clinical implications. **Endocr Relat Cancer**, n. 16, p. 1029-1043, 2009.

JUNGHANNS, S. et al. Valvular Heart Disease in Parkinson's disease patients treated with dopamine agonists: A reader-blinded monocenter echocardiography study. **Mov Disord**, v. 22, n. 2, p. 234-238, 2007.

KARS, M. et al. Aortic valve calcification and mild tricuspid regurgitation but no clinical heart disease after 8 years of dopamine agonist therapy for prolactinoma. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 93, n. 9, p. 3348-3356, September 2008a.

KARS, M. et al. Cabergoline and cardiac valve disease in prolactinoma patients: additional studies during long-term treatment are required. **Eur J Endocrinol**, n. 159, p. 363-367, 2008b.

KENANGIL, G. et al. Assessment of valvulopathy in Parkinson's disease patients on pergolide and/or cabergoline. **Clin Neurol and Neurosurg**, n. 109, p. 350-353, 2007.

KLIBANSKY, A. Prolactinomas. **N Engl J Med**, n. 362, p. 1219-1226, 2010.

KOK, P. et al. Activation of dopamine D2 receptors simultaneously ameliorates various metabolic features of obese women. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 291, n. 5, p. 1038-1043, 2006.

KUO, J.S. et al. Gamma knife radiosurgery for benign cavernous sinus tumors: quantitative analysis of treatment outcomes. **Neurosurgery**, v. 54, n. 6, p. 1385-1393, 2004.

LANCELOTI, P. et al. Cabergoline and the risk of valvular lesions in endocrine disease. **Eur J Endocrinol**, n. 159, p. 1-5, 2008.

LIMA, C.T.O. et al. Consenso SOCESP-SBC sobre ecocardiografia. **Arq Bras Cardiol**, v. 65, n. 5, p. 459-468, 1995.

LÖNDAHL, M. et al. A case of constrictive pericarditis during cabergoline treatment for hyperprolactinaemia. **Eur J Endocrinol**, n. 158, p. 583-585, 2008.

MANCINI, T.; CASANUEVA, F.F.; GIUSTINA, A. Hyperprolactinemia and Prolactinomas. **Endocrinol Metab Clin N Am**, n. 37, p. 67-99, 2008.

MANTEGANI, S.; BRAMBILLA, E.; VARASI, M. Ergoline derivatives: receptor affinity and selectivity. **Farmaco**, n. 54, p. 288-296, 1999.

MARCH, C.M. et al. Longitudinal evaluation of patients with untreated PRL-secreting pituitary adenomas. **Am J Obstet Gynecol**, v. 139, n. 7, p. 835-844, 1981.

MELMED, S.; KLEINBERG, D. Anterior Pituitary. In: KRONENBERG, H.M.; MELMED, S.; POLONSKY, K.S., LARSEN, P.R. (eds). **Williams Textbook of Endocrinology**. 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2008. p. 155-262.

MINDERMAN, T.; WILSON, C.B. Age related and gender related occurrence of pituitary adenomas. **Clin Endocrinol (Oxf)**, n. 41, p. 359-364, 1994.

MOLITCH, M.E. Disorders of PRL secretion. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 30, n. 3, p. 585-610, 2001.

MOLITCH, M.E. Dopamine Resistance of prolactinomas. **Pituitary**, n. 6, v. 19-27, 2003.

MOLITCH, M.E. Medication-induced hyperprolactinemia. **Mayo Clin Proc**, v. 80, n. 8, p. 1050-1057, 2005.

MOLITCH, M.E. Drugs and Prolactin. **Pituitary**, n. 11, p. 209-218, 2008.

NACHTIGALL, L.B. et al. Gender effects on cardiac valvular function in hyperprolactinaemic patient receiving cabergoline: a retrospective study. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 72, n. 1, p. 53-58, Jan. 2010.

NALIATO, E.C. et al. Body fat in nonobese women with prolactinoma treated with dopamine agonists. **Clin Endocrinol**, n. 67, p. 845-852, 2007.

NEIL, J.D. Neuroendocrine regulation of PRL secretion. In: MARTINI, L.; GANONG, W.F. (Ed.). **Frontiers in neuroendocrinology**. New York: Raven, 1980. p. 129-155.

ORTIZ, J. et al. Ecocardiografia – parte 1: Princípios Básicos. **Arq Bras Cardiol**, v. 33, n. 2, p. 145-151, 1979.

PARTINGTON, M.D. et al. Pituitary adenomas in Childhood and adolescence. Results of transphenoidal surgery. **J Neurol Surg**, n. 80, p. 2009-2016, 1994.

PERALTA, C. et al. Valvular heart disease in Parkinson's disease vs. controls: an echocardiographic study. **Mov Disord**, v. 21, n. 8, p. 1109-1113, 2006.

PINERO, A.; MARCOS-ALBERCA, P.; FORTES, J. Cabergoline-related severe restrictive mitral regurgitation. **N Engl J Med**, n. 353, p. 1976-1977, 2005.

PINTO, A.S. Disfunção miocárdica em pacientes chagásicos sem cardiopatia aparente. **Arq Bras Cardiol**, v. 89, n. 6, p. 385-390, 2007.

RASMUSSEN, V.G. et al. Heart valve disease associated with treatment with ergot-derived dopamine agonists: a clinical and echocardiographic study of patients with Parkinson's disease. **J Int Med**, n. 263, p. 90-98, 2008

RIDDLE, O.; BATES, W.R.; DYKSHORN, W.S. A new hormone of the anterior pituitary. **Proc Soc Exptl Biol Med**, n. 29, p. 1211-1212, 1932.

ROTHMAN, R.B. et al. Evidence for possible involvement of 5-HT<sub>2B</sub> receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. **Circulation**, n. 102, p. 2836-2841, 2000.

ROWTHER, FB. et al. Bromocriptine and Dopamine Mediate Independent and Synergistic Apoptotic Pathways in Pituitary Cells. **Neuroendocrinology**, v. 91, n. 3, p. 256-267, 2010.

SASSIN, J.F. et al. Human Prolactin: 24-hour pattern with increased release during sleep. **Science**, v. 177, n. 55, p. 1205-1207, 1972.

SCHADE, R. et al. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. **N Engl J Med**, n. 356, p. 29-38, 2007.

SCHLECHTE, J.A. Clinical practice. Prolactinoma. **N Engl J Med**, v. 349, n. 21, p. 2035-2041, 2003.

SCHLECHTE, J.A. et al. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 68, n. 2, p. 412-418, 1989.



SENOGLES, S.E. et al. A region of third intracellular loop of the short form of the D2 dopamine receptor dictates Gi coupling specificity. **J Biol Chem**, n. 279, p. 1601-1606, 2004.

SERRATRICE, J. et al. Fibrotic valvular heart disease subsequent to bromocriptine treatment. **Cardiol Rev**, n. 10, p. 334-336, 2002.

SIMONIS, G.; FUHRMANN, J.T.; STRASSER, R.H. Meta-analysis of heart valve abnormalities in Parkinson's disease patients treated with dopamine agonists. **Mov Disord**, v. 22, n. 13, p. 1936-1942, 2007.

SINGH, J.P. et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (The Framingham Heart Study). **Am J Cardiol**, n. 83, p. 897-902, 1999.

SINHA, Y.N. Structural variants of PRL: occurrence and physiological significance. **Endocr Rev**, v. 16, n. 3, p. 354-369, 1995.

SPADA, A. et al. In vitro studies on prolactin release and adenylate cyclase activity in human prolactin-secreting pituitary adenomas. Different sensitivity of macro- and microadenomas to dopamine and vasoactive intestinal polypeptide. **J Clin Endocrinol Metab**, n. 56, p. 1-10, 1983.

STEIGER, M. et al. Risk of valvular heart disease associated with the use of dopamine agonists in Parkinson's disease: a systematic review. **J. Neural Transm**, n. 116, p. 179-191, 2009.

SUDHAKAR, N.; RAY, A.; VAFIDIS, J.A. Complication after trans-sphenoidal surgery: our experience and a review of the literature. **Br J Neurosurg**, v. 18, n. 5, p. 507-512, 2004.

TAN, L.C.S. et al. Bromocriptine use and the risk of valvular heart disease. **Mov Disord**, v. 24, n. 3, p. 344-349, 2009.

TORRE, D. L.; FALORNI, A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. **Ther Clin Risk Manag**, n. 3, p. 929-951, 2007.

TSAGARAKIS, S. et al. Megavoltage pituitary irradiation in the management of prolactinoma: long-term follow-up. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 34, n. 5, p. 399-406, 1991.

VALASSI, E.; KLIBANSKI, A.; BILLER, B.M.K. Potential cardiac valve effects of dopamine agonists in hyperprolactinemia. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 95, n. 3, p. 1025-1033, March. 2010.

VALLAR, L.; MELDOLESI, J. Mechanisms of signal transduction at the dopamine D2 receptor. **Trends Pharmacol Sci**, n. 10, p. 74-77, 1989.

VALLETTE, S. et al. Long-term cabergoline therapy is not associated with valvular heart disease in patient with prolactinomas. **Pituitary**, n. 12, p. 153-157, 2009.

VAN CAMP, G. et al. Heart valvular disease in patients with Parkinson's disease treated with high-dose pergolide. **Neurology**, n. 61, p. 859-861, 2003.

VAN CAMP, G. et al. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. **Lancet**, n. 363, p. 1179-1183, 2004.

VANCE, M.L.; THORNER, M.O. Prolactinomas. **Endocrinol Metab Clin North Am**, n. 16, p. 731-54, 1987.

VARGAS, M.L. et al. Cabergolina em La hiperprolactinemia y enfermedad valvular cardíaca. **Endocrinol Nutr**, v. 56, n. 8, p. 412-417, 2009.

VERHELST, J. et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. **J Clin Endocrinol Metab**, n. 84, p. 2518-2522, 1999.

VIEIRA, J.G.H. Macroprolactinemia. **Arq Bras Endocrinol Metab**, n. 46, p. 45-50, 2002.

VILAR, L.; NAVES, L.; GADELHA, M. Avaliação Diagnóstica da Hiperprolactinemia. In: VILLAR, L. (Ed.) **Endocrinologia Clínica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. p. 37-46.

VILAR, L.; NAVES, L.; GADELHA, M. Armadilhas no diagnóstico da hiperprolactinemia. **Arq Bras Endocrinol Metab**, n. 47, p. 347-357, 2003.

WAKIL, A. et al. Low dose cabergoline for hyperprolactinaemia is not associated with clinically significant valvular heart disease. **Eur J Endocrinol**, n. 159, p. r11-r14, 2008.

WEISS, M.H. et al. Natural history of microprolactinoma: six-years follow up. **Neurosurgery**, v. 12, n. 2, p. 180-183, 1983.

YAMAMOTO, M.; UESUGI, T.; NAKAYAMA, T. Dopamine agonists and cardiac valvulopathy in Parkinson disease. **Neurology**, n. 67, p. 1225-1229, 2006.

YAMASHIRO, K. et al. The frequency of cardiac valvular regurgitation in Parkinson's disease. **Mov Disord**, n. 23, p. 935-941, 2008.

ZACCHEO, T. Antitumor activity of FCE 21336, a new prolactin lowering drug, on the MXT mouse mammary carcinoma. **Cancer Lett**, v. 15, n. 28(2), p. 237-241, 1985.

ZANETTINI, R. et al. Valvular Heart Disease and the Use of Dopamine Agonists for Parkinson's Disease. **N Engl J Med**, n. 356, p. 39-46, 2007.

ZOGHBI, W.A. et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr**, n. 16, p. 777-802, 2003.

## ANEXOS

### ANEXO 1 – CARTA DA COMISSÃO DE ÉTICA



Curitiba, 03 de maio de 2007.

Ilmo (a) Sr. (a)  
**Cesar Luiz Boguszewski**  
Nesta

Prezado Pesquisador:

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado "DOENÇA VALVULAR CARDIACA EM PACIENTES UTILIZANDO AGONISTAS DOPAMINERGICOS PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS HIPOTALAMO-HIPOFISARIAS", foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 24 de abril de 2007. O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e demais, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

**CAAE: 0086.0.208.000-07**  
**Registro CEP: 1401.066/2007-04**

Conforme a Resolução 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Data para entrega do primeiro relatório: 03 de novembro de 2007.

Atenciosamente,

  
**Renato Tambara Filho**

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa  
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR

## **ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**Título do Projeto:** “Doença valvular cardíaca em pacientes utilizando agonistas dopaminérgicos para tratamento de doenças hipotálamo-hipofisárias”

**Investigadores:** Dr. César Luiz Boguszewski, Dr. Carlos Mauricio Corrêa dos Santos, Dra. Kelly Suga Sakamoto, Dr. Ricardo Bizeli e Lílian Cássia Marini

**Local da Pesquisa:** SEMPR (Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Paraná).

**Endereço e telefone:** Av. Agostinho Leão Junior, 285 Tel: 3360-7876.

### **PROPÓSITO DA INFORMAÇÃO AO PACIENTE E DOCUMENTO DE CONSENTIMENTO**

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa, coordenada por um profissional de saúde agora denominado pesquisador. Para poder participar, é necessário que você leia este documento com atenção. Ele pode conter palavras que você não entende. Por favor peça aos responsáveis pelo estudo para explicar qualquer palavra ou procedimento que você não entenda claramente.

O propósito deste documento é dar a você as informações sobre a pesquisa e, se assinado, dará a sua permissão para participar no estudo. O documento descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e eventuais riscos ou desconfortos caso queira participar. Você só deve participar do estudo se você quiser. Você pode se recusar a participar ou se retirar deste estudo a qualquer momento.

### **INTRODUÇÃO**

Os agonistas dopaminérgicos (substâncias que se ligam aos receptores de dopamina, que é um neurotransmissor do sistema nervoso central), são medicamentos utilizados para tratamento de portadores de Doença de Parkinson e de doenças que acometem a região hipotálamo-hipofisária, como tumores que produzem prolactina, chamados de prolactinomas. No Brasil existem basicamente dois medicamentos que são agonistas dopaminérgicos que é a bromocriptina e a cabergolina. Recentemente, algumas pesquisas têm demonstrado uma provável associação entre o uso destes medicamentos e o aparecimento de doença no coração, mais especificamente, doença valvular cardíaca. Outro aspecto importante dessas medicações é o aparecimento de efeitos colaterais, levando ocasionalmente a mudanças de dose ou até mesmo à suspensão da medicação.

### **PROPÓSITO DO ESTUDO**

O objetivo deste trabalho é determinar se existe associação entre as doses habitualmente empregadas dos agonistas dopaminérgicos em pacientes com doença hipotálamo-hipofisária e o desenvolvimento de doença valvular cardíaca, para estabelecer a segurança do uso prolongado destes medicamentos. Também será feito um levantamento quanto ao diagnóstico, indicação do tratamento, dose, tempo de uso e efeitos colaterais, bem como verificar se existe associação destes com o tamanho do tumor.

## **SELEÇÃO**

**Critérios de inclusão:** pacientes de ambos os sexos que estejam em uso de bromocriptina e cabergolina há pelo menos 1 ano. Pacientes que utilizaram previamente a medicação e que não estejam em uso no momento do estudo, serão incluídos quando tiverem suspenso a medicação por período inferior a 1 ano e utilizado a droga por pelo menos 2 anos.

**Critérios clínicos de exclusão:** história de doença cardíaca valvar e uso prévio de agentes anorexígenos ou serotoninérgicos.

**Critérios de exclusão ecocardiográficos:** calcificação valvar, regurgitação valvar associado com dilatação anular ou excessiva motilidade do folheto valvar e regurgitação mitral associada com alteração da motilidade da parede ventricular esquerda ou dilatação ventricular esquerda.

## **PROCEDIMENTOS**

**Procedimentos do estudo:** Realização de ecocardiografia transtorácica. O exame será realizado com o paciente deitado e tórax desnudo. Será aplicado um gel para o deslizamento do transdutor do aparelho e assim permitir a avaliação da função e estrutura cardíacas.

**Riscos:** Não há riscos referentes ao procedimento, pois trata-se de um exame não-invasivo.

**Danos:** Não há relato de danos ou desconforto associados ao procedimento, portanto não há necessidade de medidas de segurança ou de reparo de danos.

## **PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA:**

Sua decisão em participar deste estudo é voluntária. Você pode decidir não participar no estudo. Uma vez que você decidiu participar do estudo, você pode retirar seu consentimento e participação a qualquer momento. Se você decidir não continuar no estudo e retirar sua participação, você não será punido e nem perderá qualquer benefício ao qual você tem direito.

## **CUSTOS**

Não haverá nenhum custo a você relacionado aos procedimentos previstos no estudo.

## **PAGAMENTO PELA PARTICIPAÇÃO**

Sua participação é voluntária, portanto você não será pago por sua participação neste estudo.

## **PERMISSÃO PARA REVISÃO DE REGISTROS, CONFIDENCIALIDADE E ACESSO AOS REGISTROS:**

O Investigador responsável pelo estudo e equipe irão coletar informações sobre você. Em todos esses registros um código substituirá seu nome. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial. Os dados coletados serão usados para a avaliação do estudo, membros das Autoridades de Saúde ou do Comitê de Ética, podem revisar os dados fornecidos. Os dados também podem ser usados em publicações científicas sobre o assunto pesquisado. Porém, sua identidade não será revelada em qualquer circunstância.

Você tem direito de acesso aos seus dados. Você pode discutir esta questão mais adiante com seu médico do estudo.

## **CONTATO PARA PERGUNTAS**

Se você ou seus parentes tiver (em) alguma dúvida com relação ao estudo, direitos do paciente, ou no caso de danos relacionados ao estudo, você deve contatar o Investigador do estudo ou sua equipe (Dr. César Luiz Boguszewski e Dra Kelly Suga Sakamoto – tel 9949-9430). Se você

tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone: 3360-1896. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para o mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

**DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO DO PACIENTE:**

Eu li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que eu posso interromper minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito.

Eu entendi a informação apresentada neste termo de consentimento. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Documento de Consentimento.

_____ NOME DO PACIENTE	_____ ASSINATURA	_____ DATA
_____ NOME DO RESPONSÁVEL (Se menor ou incapacitado)	_____ ASSINATURA	_____ DATA
_____ NOME DO INVESTIGADOR (Pessoa que tomou o TCLE)	_____ ASSINATURA	_____ DATA

### ANEXO 3 – FICHA DE COLETA DE DADOS PARA PACIENTES DO ESTUDO

Nome: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_

DN: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Sexo: ☐ M ☐ F Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Co-morbidades: ☐ HAS ☐ DM ☐ Dislipidemia ☐ Tabagismo ☐ Etilismo

Hiperprolactinemia por:

☐ Microadenoma (tamanho: \_\_\_\_\_)

☐ Macroadenoma (tamanho: \_\_\_\_\_)

☐ Outras causas: \_\_\_\_\_

Data do diagnóstico: \_\_\_\_\_

Início do tratamento→ data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

☐ Bromocriptina (dose inicial: \_\_\_\_\_/dose atual: \_\_\_\_\_)

☐ Cabergolina (dose inicial: \_\_\_\_\_/dose atual: \_\_\_\_\_)

☐ Outros: \_\_\_\_\_

Mudanças de dose: de \_\_\_\_\_ para \_\_\_\_\_ (período: \_\_\_\_\_)

de \_\_\_\_\_ para \_\_\_\_\_ (período: \_\_\_\_\_)

de \_\_\_\_\_ para \_\_\_\_\_ (período: \_\_\_\_\_)

de \_\_\_\_\_ para \_\_\_\_\_ (período: \_\_\_\_\_)

de \_\_\_\_\_ para \_\_\_\_\_ (período: \_\_\_\_\_)

de \_\_\_\_\_ para \_\_\_\_\_ (período: \_\_\_\_\_)

de \_\_\_\_\_ para \_\_\_\_\_ (período: \_\_\_\_\_)

de \_\_\_\_\_ para \_\_\_\_\_ (período: \_\_\_\_\_)

Dose cumulativa: \_\_\_\_\_

Critérios de exclusão:

- |                                            |                              |                              |
|--------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 1. História prévia de valvopatia cardíaca  | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |
| 2. Uso prévio de drogas anorexígenas       | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |
| 3. Uso prévio de agonistas dopaminérgicos  | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |
| 4. Uso prévio de outros derivados do ergot | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |

Critérios de exclusão ecocardiográfica:

- |                                                                                                         |                              |                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 1. Calcificação valvar                                                                                  | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |
| 2. Regurgitação valvar associada à dilatação do anel valvar ou movimentação excessiva do folheto valvar | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |
| 3. Regurgitação mitral associado à anormalidades da movimentação da parede VE ou dilatação do VE        | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |



## ANEXO 4 – FICHA DE COLETA DE DADOS PARA CONTROLES

Nome: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_

DN: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Sexo: ☐ M ☐ F Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Co-morbidades: ☐ HAS ☐ DM ☐ Dislipidemia ☐ Tabagismo ☐ Etilismo

Exame físico: Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_

PA: \_\_\_\_\_

### Critérios de exclusão:

- |                                            |                              |                              |
|--------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 5. História prévia de valvopatia cardíaca  | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |
| 6. Uso prévio de drogas anorexígenas       | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |
| 7. Uso prévio de agonistas dopaminérgicos  | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |
| 8. Uso prévio de outros derivados do ergot | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |

### Critérios de exclusão ecocardiográfica:

- |                                                                                                         |                              |                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 4. Calcificação valvar                                                                                  | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |
| 5. Regurgitação valvar associada à dilatação do anel valvar ou movimentação excessiva do folheto valvar | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |
| 6. Regurgitação mitral associado à anormalidades da movimentação da parede VE ou dilatação do VE        | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |

## ANEXO 5 – FICHA DE AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA

Nome: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_

DN: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Sexo: ☐ M ☐ F Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

Examinador: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_ PA: \_\_\_\_\_

### Fluxo Mitral

Onda E (cm/seg)			
Onda A (cm/seg)			
Tempo de desaceleração (m/seg)			

### Fluxo das Veias Pulmonares

Onda S			
Onda D			
Onda A			

### Tempo de Relaxamento Isovolumétrico e Tempo de Ejeção

T.R.I.V			
Tempo de ejeção (m/seg)			

Intervalo de Fluxo Mitral: \_\_\_\_\_

Índice TEI: \_\_\_\_\_

### Graus de Regurgitação Valvar

Mitral	Tricúspide	Aórtica
0	0	0
1	1	1
2	2	2
3	3	3
4	4	4

ESCORE Final: \_\_\_\_\_

Área Tendínea Mitral: \_\_\_\_\_

Espessamento do folheto valvar ( $\geq 5$  mm): ☐ Sim ☐ Não